

引用:卢可,方刚. 基于网络药理学探讨薤白治疗肺癌的作用机制[J]. 湖南中医杂志,2020,36(6):142-147,158.

基于网络药理学探讨薤白治疗肺癌的作用机制

卢可¹,方刚²

(1. 湖北民族大学医学部,湖北 恩施,445000;

2. 广西中医药大学,广西 南宁,530200)

[摘要] 目的:运用网络药理学预测薤白治疗肺癌有效成分的作用靶点及通路。方法:通过 TCMS 数据库获取薤白有效成分及作用靶点,并运用 Cytoscape 3.7.1 软件构建靶点间相互作用网络并进行关联分析,R×64 3.5.3 软件及相应脚本筛选出薤白治疗肺癌的有效成分及作用靶点,生物信息学技术富集通路及生物过程。结果:预测得到薤白治疗肺癌有效成分 11 个和有效靶点 30 个,并推断其作用机制可能与 AGE-RAGE、PI3K-Akt 等信号通路有关,且 JUN、MAPK1、MAPK3 等靶点基因可能起着关键性的作用。结论:基于网络药理学探讨了薤白治疗肺癌多成分-多靶点-多通路的作用特点,为进一步开展薤白治疗肺癌作用机制的研究提供了新的思路和方法。

[关键词] 薤白;网络药理学;肺癌;AGE-RAGE 信号通路;PI3K-Akt 信号通路

[中图分类号] R273.42 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.06.058

Mechanism of action of macrostem onion in treatment of lung cancer:An analysis based on network pharmacology

LU Ke¹,FANG Gang²

(1. Medical Department of Hubei Minzu University,Enshi 445000,Hubei,China;

2. Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China)

[Abstract] Objective:To investigate the targets and pathways of the effective constituents of macrostem onion in the treatment of lung cancer based on network pharmacology. Methods:TCMS database was used to obtain the effective constituents of macrostem onion and their targets,and Cytoscape 3.7.1 software was used to establish an interaction network of the targets and perform a correlation analysis. R×64 3.5.3 software and related scripts were used to screen out the effective constituents of macrostem onion and their targets in the treatment of lung cancer,and a bioinformatics enrichment analysis was performed to identify main pathways and biological processes. Results:A total of 11 effective constituents of macrostem onion and 30 effective targets were obtained for the treatment of lung cancer,and it was predicted that the mechanism of action of macrostem onion might be associated with the AGE-RAGE and PI3K-Akt signaling pathways. The target genes,including JUN,MAPK1,and MAPK3,might play a critical role. Conclusion:The analysis based on network pharmacology shows that macrostem onion has the features of multiple constituents,multiple targets,and multiple pathways in the treatment of lung cancer,which provides new ideas and methods for further research on the mechanism of action of macrostem onion in the treatment of lung cancer.

[Keywords] macrostem onion;network pharmacology;lung cancer;AGE-RAGE signaling pathway;PI3K-Akt signaling pathway

薤白(Allium macrostemon Bunge.)为百合科植物小根蒜或薤(Allium chinense G. Don)的干燥鳞茎^[1],性味辛、苦、温,能通阳散结、行气导滞,为临床治疗胸痹的要药。《本草

纲目》记载其“温补,助阳道。薤散结,蒜消癥。治少阴病厥逆泄痢及胸痹刺痛,下气散血,安胎”。薤白的壮药名为 Go'gyiuzbyieg 棵九柏(鳞茎),性味辣、苦、热,能调气道、谷道、除

基金项目:广西高等学校千名中青年骨干教师培育计划(桂教人[2018]18号);广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(2018005);广西一流学科建设项目(桂教科研[2018]12号)

第一作者:卢可,女,2017级硕士研究生,研究方向:中医药、民族医药防治妇科杂病

通讯作者:方刚,男,副教授,硕士研究生导师,研究方向:民族医药、中药药理、医药新材料的基础研究与应用,E-mail:fglzyzn@qq.com

湿毒,用于歪闷(胸痹疼痛)、埃病(咳嗽)、墨病(哮喘)、阿意味(泄利后重)^[2]。现代研究表明,薤白中含有甾体皂苷、含氮化合物、挥发油、酸性成分、多糖等多种化学成分,具有增强免疫力、保护心肌、降脂、抗肿瘤、平喘、抗氧化等多种药理作用^[3]。另有体内和体外研究结果显示,薤白甲醇粗提取物能够抑制肺癌细胞 A549 和 PC-9 的生长^[4]。但薤白成分复杂,关于其治疗肺癌相关报道也较少,因此探寻薤白治疗肺癌的作用机制具有重要的现实意义。

肺癌全称为原发性支气管肺癌,是最常见的恶性肿瘤之一,也是我国发病率及病死率最高的恶性肿瘤^[5]。目前肺癌的发病原因和发病机制虽然尚未完全清楚,但相关研究表明 miR-101 通过 c-Fos 靶点调节非小细胞肺癌细胞的生长^[6],mirna-432 通过调节 e2f3 和 axl 起到调节肺腺癌发生及发展的作用^[7],PI3K/AKT/m TOR 信号转导通路与小细胞肺癌的生长、增殖、转移密切相关^[8]。血管内皮生长因子(VEGF)表达与肺鳞癌患者的总生存时间(OS)有关,同时高表达程序性死亡分子配体 1(PD-L1)和 VEGF 的患者预后不良^[9]。这表明,肺癌的发生发展与多个靶点和通路相关,因此,通过多路径对肺癌进行研究显得尤为重要。

网络药理学是一门新兴的学科,是一种建立在高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索基础上,从系统生物学和生物网络平衡的角度发现新药、药物药效及作用机制挖掘的研究方法^[10]。本研究基于中药多成分、多靶点作用的研究思路,应用网络药理学技术,通过对薤白治疗肺癌靶点属性、生物功能及通路分析,阐述薤白治疗肺癌的生物学机制,以期为探索薤白治疗肺癌的机制提供新的思路和方向。

1 方 法

1.1 薤白成分收集与筛选 以“薤白”为关键词在传统中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP (<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)中查找薤白所含成分,通过评价成分的体内过程,用口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 筛选中药的活性成分。其中 OB 值是评价药物能否发挥药效的重要指标,DL 值代表成分与已知化学药的相似性,对确定中药成分是否对机体产生活性具有重要参考价值^[11]。将结果导出。

1.2 相关靶点信息的收集 同样在 TCMSP 中选择以“薤白”为关键词搜索,选择“Related Targets”一栏,将结果导出。并通过 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)查询其蛋白所对应的基因,进行归纳整理。在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库(<http://www.omim.org/>)数据库中检索与肺癌相关的靶点基因。

1.3 网络模型的构建和分析 将所得到的薤白有效成分和靶点进行归纳整理,所得数据导入 R×64 3.5.3 软件及相应脚本运算,得出两者交集基因,得到薤白可能对肺癌起作用的靶点。并将结果导入 String 数据库(<https://string-db.org/>),得出 PPI 核心基因网络图。将得到的薤白有效成

分和靶点进行整理,所得数据导入 Cytoscape 3.7.1 软件。同样将 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库中搜索与肺癌相关的基因导入 Cytoscape 3.7.1 软件,构建+药物、疾病、基因、分子相互作用网络。最后将薤白可能对肺癌起作用的靶点导入 R×64 3.5.3 软件及相应脚本,进行基因本体(GO)分类富集分析和 KEGG 通路分析。

2 结 果

2.1 薤白活性成分的筛选 在 TCMSP 数据库中搜索薤白化学成分,共得到 87 个化学成分,以 OB≥30%和 DL≥0.18 为筛选条件,同时筛去无对应靶点的成分,最终共获得 11 个潜在的有效成分。(见表 1)。

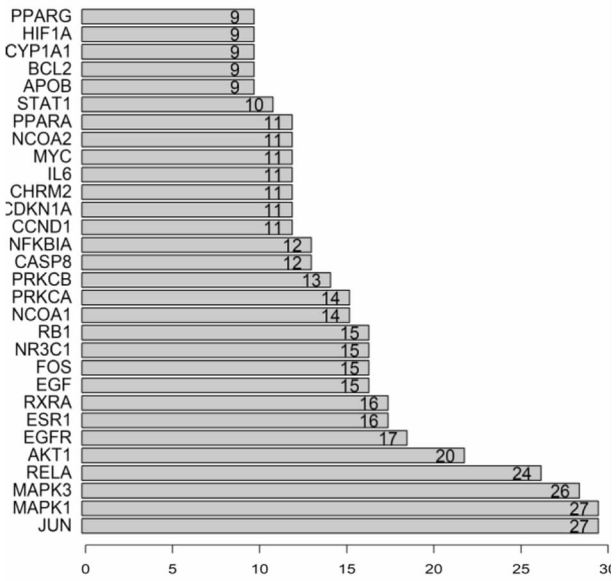
表 1 薤白潜在有效成分

ID	化合物	OB/%	DL
MOL001973	Sitosteryl acetate(谷甾醇醋酸酯)	40.39	0.85
MOL002341	Hesperetin(橙皮素)	70.31	0.27
MOL000332	n-coumaroyltyramine(N-香豆素酰胺)	85.63	0.20
MOL000358	beta-sitosterol(β-谷甾醇)	36.91	0.75
MOL004328	naringenin(柚皮素)	59.29	0.21
MOL000483	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide [(Z)-3-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)]-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]丙烯酸酰胺	118.35	0.26
MOL000631	coumaroyltyramine(香豆素酰丁胺)	112.90	0.20
MOL007640	macrostemonoside_e_qt(大茎杆皂苷 E_qt)	35.26	0.87
MOL007650	PGA(sup1)(聚谷氨酸)	43.98	0.25
MOL007651	Prostaglandin B1(前列腺素 B1)	40.21	0.25
MOL000098	quercetin(槲皮素)	46.43	0.28

2.2 靶点信息的收集和筛选 在 TCMSP 中以“薤白”为关键词搜索,选择“Related argets”一栏,得到了 254 个蛋白,将所对应的靶点蛋白通过 Uniprot 数据库查询其对应的基因。在 GeneCards 和 OMIM 数据库数据库中检索与肺癌相关的靶点基因。所得数据导入 R×64 3.5.3 软件及相应脚本运算,得出两者交集基因,得到薤白可能对肺癌起作用的靶点,共 168 个。将 168 个靶点导入 R×64 3.5.3 软件及相应脚本筛选运算,得到 30 个核心基因,如图 1。将结果导入 String 数据库,得出 PPI 核心基因网络图,如图 2。将得到的薤白有效成分和靶点进行整理,所得数据导入到 Cytoscape 3.7.1 软件。同样将 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库中搜索与肺癌相关的基因导入到 Cytoscape 3.7.1 软件,构建药物、疾病、基因、分子相互作用网络,如图 3。

2.2.1 薤白治疗肺癌关键靶点分析 根据图 1 和图 2 可知,本结果是基于 String 数据库分析薤白治疗肺癌作用靶点之间的交互作用,以交互作用可信度大于中等以上靶点构建薤白治疗肺癌作用靶点交互作用网络(见图 2),该网络包括 30 个节点。在蛋白质交互作用网络中,节点蛋白在网络中的地位不相同,较重要的节点为关键节点(key nodes)。节点度是指和该节点相关联的边的条数,又称关联度,是网

络关键节点评价的常用方法^[12]。在薤白治疗肺癌蛋白质交互作用网络中,JUN(27)、MAPK1(27)、MAPK3(26)、RELA(24)、AKT1(20)是度值最大的前 5 个节点,这 5 个节点是薤白治疗肺癌的关键靶点,可能在薤白治疗肺癌过程中发挥重要作用。



注:图中数字代表节点度。

图 1 薤白治疗肺癌核心基因靶点图

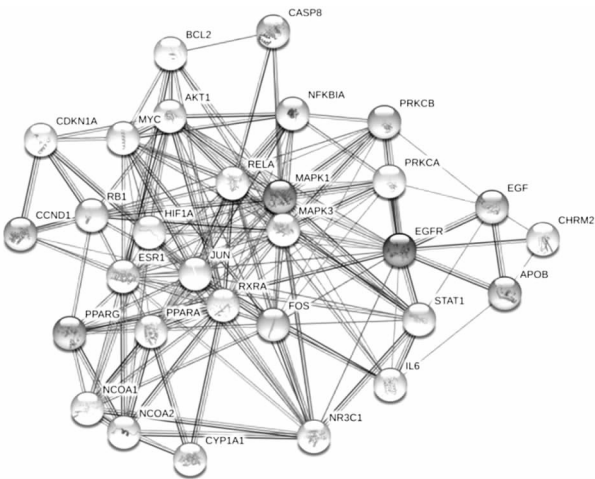


图 2 薤白治疗肺癌核心基因靶点相互作用网络图

2.2.2 薤白主要活性成分-靶点-药物-疾病网络分析
根据图 3 可知,该网络由 181 个节点组成,包括 11 个成分节点、168 个目标靶点、1 个疾病节点和 1 个药物节点。红色节点表示薤白活性成分,蓝色节点表示作用靶点,粉色表示疾病,绿色表示药物。越往中心其所对应成分越多。该网络说明薤白治疗肺癌可能是多成分、多靶点作用的结果。在薤白治疗肺癌网络中,度排列前 3 的成分是 quercetin(槲皮素)、naringenin(柚皮素)和 beta-sitosterol(β -谷甾醇),这些成分是薤白治疗肺癌的关键成分。

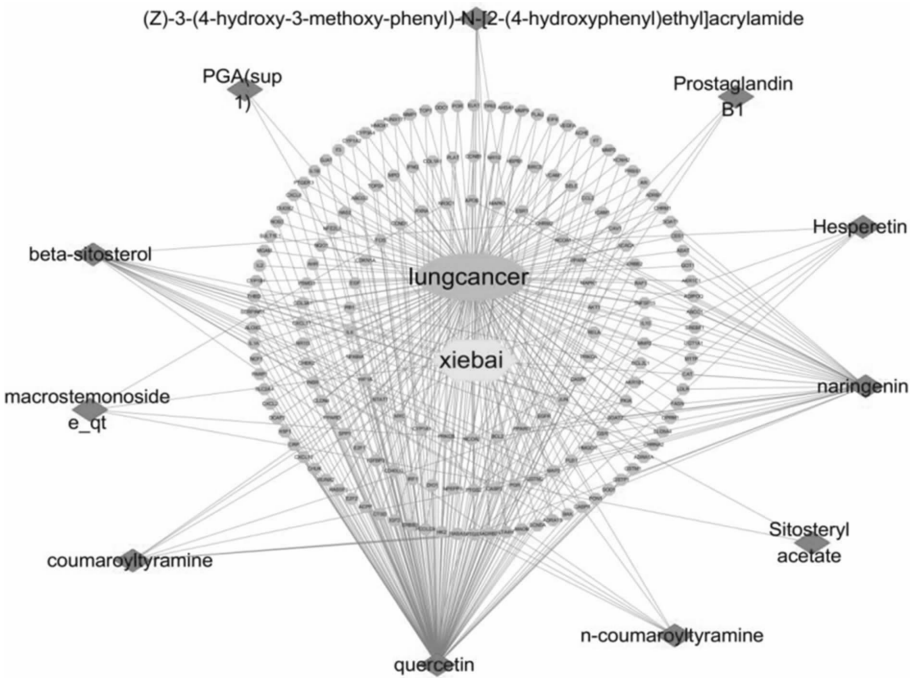


图 3 薤白主要活性成分-靶点-药物-疾病网络

2.3 生物功能通路分析 将薤白可能对肺癌起作用的靶点导入 R $\times$ 64 3.5.3 软件及相应脚本,进行基因本体(GO)分类富集分析(见图 4)和 KEGG 通路分析(见图 5)。列出分析结果排名前 20 的路径。统计结果显示,辅因子结合是

最显著的生物过程,该过程涉及 24 个作用靶点,可能是薤白治疗肺癌最重要的生物过程。其他生物过程包括转录因子活性,RNA 聚合酶 II 近端启动子序列特异性 DNA 结合、DNA 结合转录激活活性,RNA 聚合酶 II 特异性、受体配体活

性、细胞因子受体结合等。通路富集结果见图 5,具体结果见表 2。统计结果显示,AGE - RAGE 信号通路、PI3K - Akt 信号通路、人巨细胞病毒感染是最显著的信号通路,这 3 个通路涉及 28 个作用靶点,可能是薤白治疗肺癌最重要的代

谢通路。其次为流体剪切应力与动脉粥样硬化通路、乙型肝炎通路、MAPK 信号通路等。AGE - RAGE 和 PI3K - Akt,具体信号通路图见图 6、7。

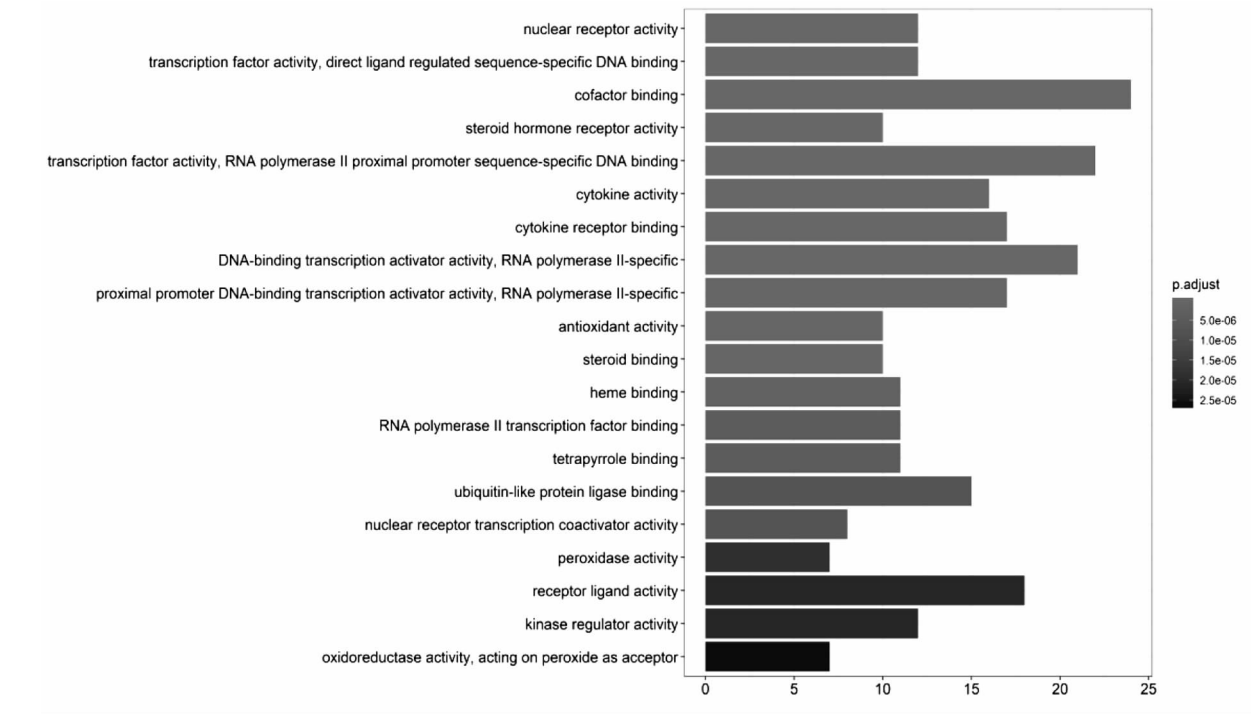


图 4 薤白治疗肺癌候选靶点的 GO 富集图

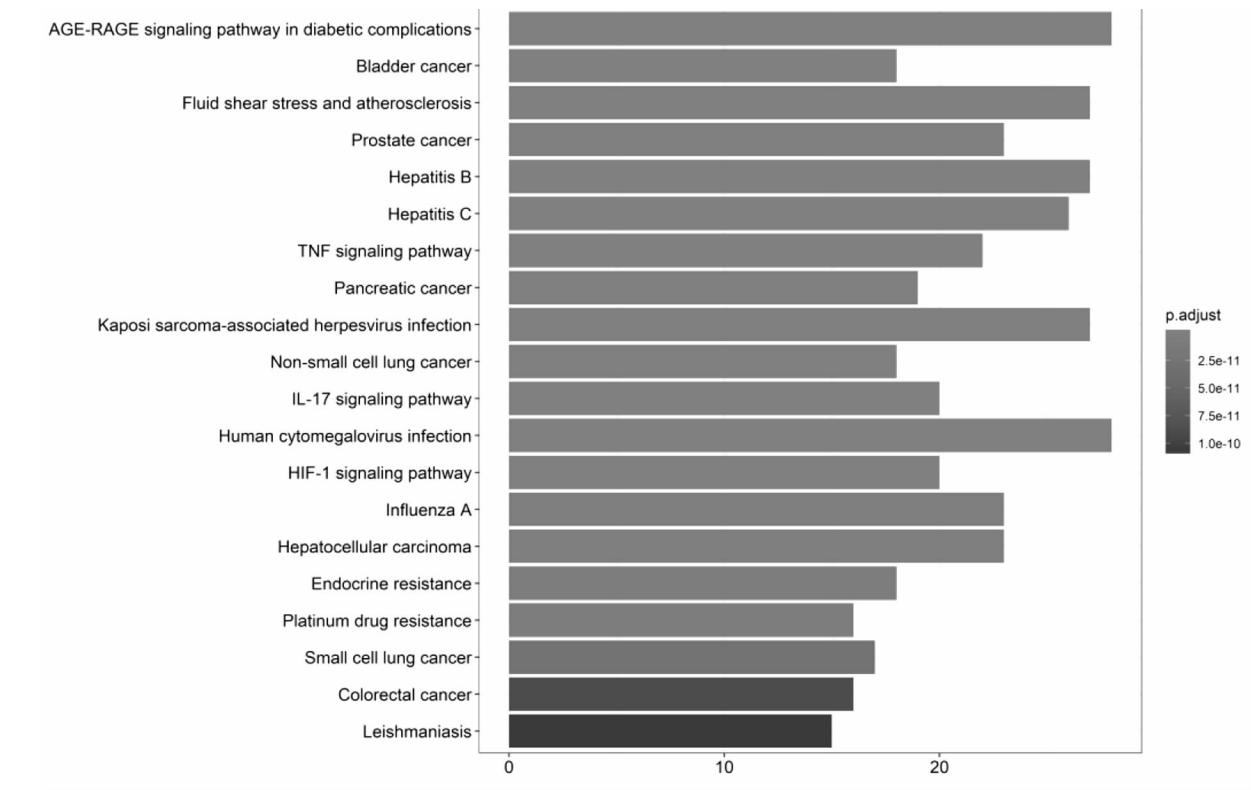


图 5 薤白治疗肺癌 KEGG 通路富集图

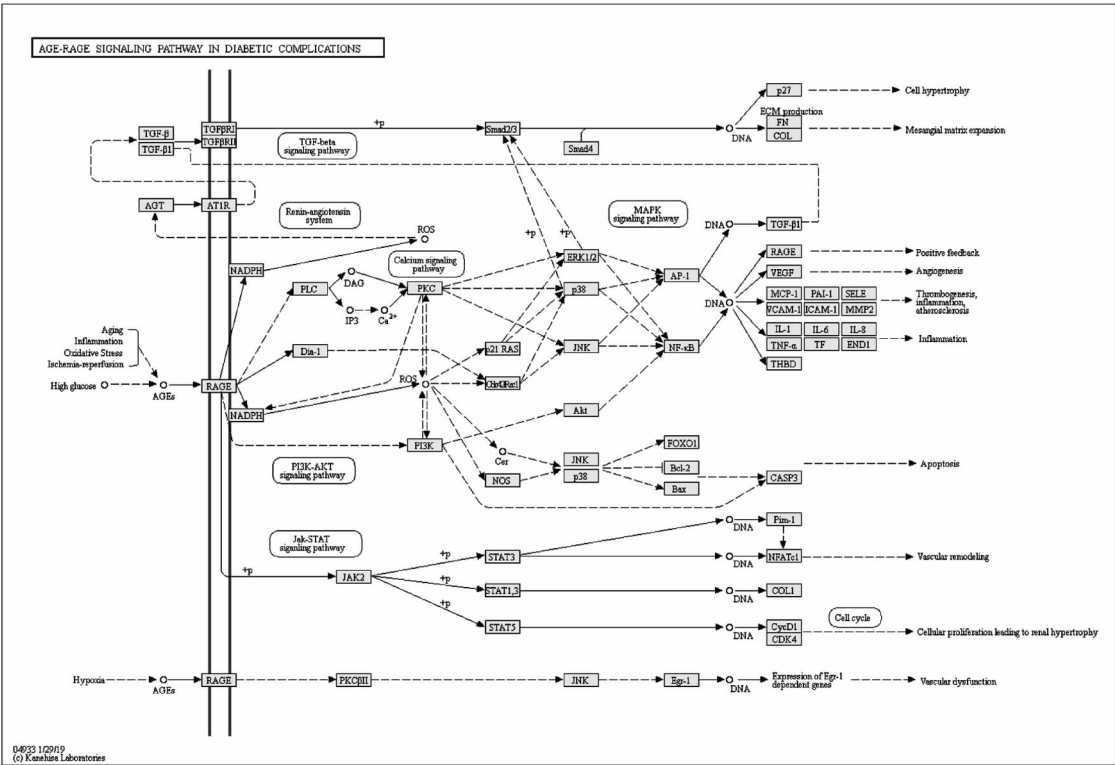


图6 AGE-RAGE 信号通路图

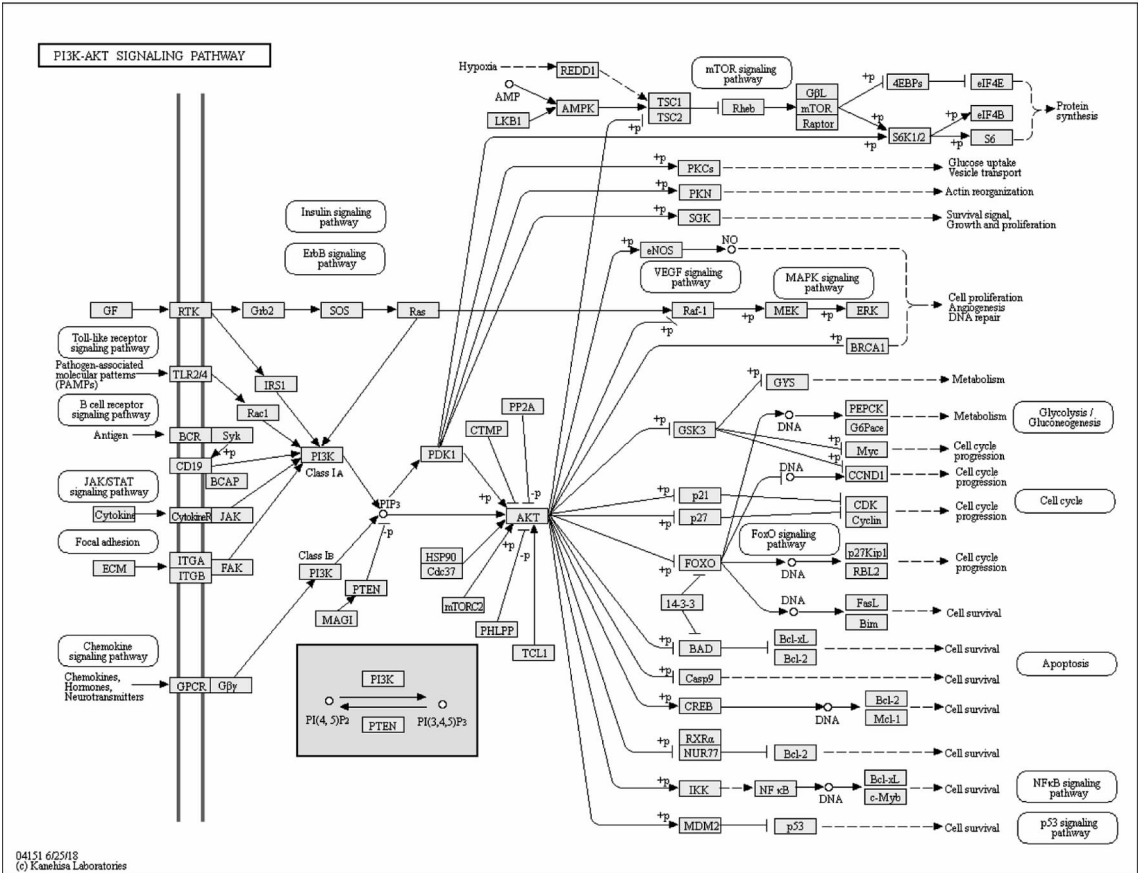


图7 PI3K-Akt 信号通路图

表 2 薤白治疗肺癌 KEGG 通路富集结果
(以 Count > 20 筛选)

ID	Description	Count
hsa04933	AGE RAGE signaling pathway in diabetic complications	28
hsa05163	Human cytomegalovirus infection	28
hsa04151	PI3K - Akt signaling pathway	28
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	27
hsa05161	Hepatitis B	27
hsa05167	Kaposi sarcoma - associated herpesvirus infection	27
hsa05160	Hepatitis C	26
hsa04010	MAPK signaling pathway	24
hsa05215	Prostate cancer	23
hsa05164	Influenza A	23
hsa05225	Hepatocellular carcinoma	23
hsa05206	MicroRNAs in cancer	23
hsa04668	TNF signaling pathway	22
hsa05205	Proteoglycans in cancer	22
hsa05169	Epstein - Barr virus infection	21
hsa05166	Human T - cell leukemia virus 1 infection	21
hsa05165	Human papillomavirus infection	21
hsa04657	IL - 17 signaling pathway	20
hsa04066	HIF - 1 signaling pathway	20

3 讨 论

本研究通过 TCMSP 数据库共筛选出 11 个薤白活性成分,经查阅资料发现,橙皮素^[13]、β-谷甾醇^[14]、柚皮素^[15]、香豆素酰丁胺^[16]、槲皮素^[17] 已有文献报道。其中,关于槲皮素的报道最多,它是一种广泛存在于自然界的黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、清除氧自由基以及免疫调节等活性^[18]。剩余分子则未见研究报道,如谷甾醇醋酸酯、N-香豆素酰酪胺、前列腺素 B1 等,这为日后研究薤白治疗肺癌提供了新的思考方向。

此外,本研究共预测到 JUN、MAPK1、MAPK3、RELA、AKT1 等 30 个薤白治疗肺癌的关键靶点。JUN 即原癌基因,与多种细胞因子及生长因子的转录调控密切相关,在多种恶性肿瘤中呈高表达,可能参与肿瘤形成、侵袭和转移等过程^[19]。MAPK 信号通路是调控细胞增殖、凋亡、分化和转录的基本信号通路,MAPK1/3 是 MAPK 的下游靶标,抑制 MAPK1/3 表达可抑制肺癌细胞侵袭和迁移^[20],MAPK1 介导的信号通路能调控癌细胞增殖和凋亡^[21]。由此可见,薤白通过调控 MAPK1/3 通路,抑制肺癌细胞增殖和侵袭,这是其治疗肺癌的重要机制之一。AKT1 能够促进细胞存活和增殖,并在肿瘤的发生、细胞生长、增殖过程中起重要作用,通过抑制 AKT 的激活,从而进一步抑制下游信号靶点的激活导致信号通路的阻断,抑制肿瘤细胞的增殖^[22]。这是薤白治疗肺癌的另一作用机制。

本研究将所得到的靶点通过 GO 富集化分析得到与薤白作用于肺癌相关的生物过程,包括辅因子结合、转录因子

活性,RNA 聚合酶Ⅱ近端启动子序列特异性 DNA 结合等。KEGG 通路分析结果表明,AGE - RAGE 信号通路、PI3K - Akt 等信号通路是薤白治疗肺癌的重要信号通路,实验数据显示,将 PI3K - Akt 信号通路激活时,能够加快细胞增殖速度、缩短细胞周期并能降低细胞的凋亡率,这些机制使得该通路与肺癌的发生发展、治疗与预后等有着密不可分的关系^[23]。另有学者将黄芪水提取物作用于肺癌 A549 和 H1299 细胞后发现,该提取物能够抑制这两种细胞的增殖并降低其转移,同时可以将细胞周期阻滞在 S 期,并且能够对 PI3K/Akt 通路产生抑制作用^[24]。由此可见 PI3K - Akt 信号通路是治疗肺癌的重要信号通路之一,薤白也正是基于此通路作用于肺癌。

本研究通过网络药理学方法研究了薤白治疗肺癌主要作用靶点,构建了薤白治疗肺癌的靶点交互作用网络,通过对薤白治疗肺癌靶点的生物过程及通路富集,阐述了薤白通过多靶点、多通路作用发挥抗癌作用机制,为薤白治疗肺癌机制的实验研究及临床应用提供了科学依据。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:353.

[2] 滕红丽,梅之南. 中国壮药资源名录[M]. 北京:中国古籍出版社,2014:353.

[3] 盛华刚. 薤白的化学成分和药理作用研究进展[J]. 药学研究,2013,32(1):42-44.

[4] 黄少辉. 中药薤白活性成分的分离鉴定及其抗癌活性研究[D]. 杭州:浙江理工大学,2018.

[5] 吴俭聪,苏文媚,杨志雄. 自噬在肺癌中的研究进展[J]. 海南医学,2019,30(7):905-908.

[6] 王海江,宋丽霞,汪文斐,等. miR - 101 调控非小细胞肺癌的发病机制[J]. 中国现代医生,2018,56(24):8-11.

[7] 陈玲. MicroRNA - 432 通过 E2F3 及 AXL 调控胰腺癌的研究[D]. 青岛:青岛大学,2017.

[8] WOJTALLA A, FISCHER B, KOTELEVETS N, et al. Targeting the phosphoinositide 3 - kinase p110 - alpha isoform impairs cell proliferation, survival, and tumor growth in small cell lung cancer [J]. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2013, 19(1): 96 - 105.

[9] 李鹏,常玉喜,闫相涛,等. 血管内皮生长因子和程序性死亡分子配体 1 在肺鳞癌组织中的表达及对预后的影响[J]. 临床肿瘤学杂志,2019,24(3):212-217.

[10] 王延涛,杨智华,陈怡,等. 肉苁蓉治疗骨质疏松作用机制的网络药理学研究[J]. 中国药房,2019,30(5):645-651.

[11] 郭璐,夏道宗,骆叶姣,等. 基于网络药理学探讨土茯苓治疗痛风的作用机制[J]. 中草药,2019,50(6):1413-1418.

[12] 李冰涛,翟兴英,李佳,等. 基于网络药理学葛根解热作用机制研究[J]. 药学学报,2019,54(8):1-8.

[13] 李丽,任周新,赵鹏,等. 橙皮苷及橙皮素抗肿瘤药理活性研究进展[J]. 中医学报,2018,33(12):2304-2308.

- 会胃肠功能性疾病协作组. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015年,上海)[J]. 中华消化杂志,2016,36(4):217-229.
- [2] WAU CT, YEOH KG, HO KY, et al. Diagnostic yield of upper endoscopy in Asian patients presenting with dyspepsia [J]. Gastrointest Endosc, 2002, 56(4): 548-551.
 - [3] TALLEY NJ, HOLTMANN G, WALKER MM. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology [J]. J Gastroenterol, 2015, 50(6): 601-613.
 - [4] 徐奎浩. 功能性消化不良药物治疗概述[J]. 实用医药杂志, 2010, 27(4): 371-373.
 - [5] 邱志嵩, 王承党. 促动力药在功能性消化不良中的应用[J]. 胃肠病学, 2013, 18(4): 253-256.
 - [6] ZENG F, LAN L, TANG Y, et al. Cerebral responses to puncturing at different acupoints for treating meal-related functional dyspepsia [J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27(4): 559-568.
 - [7] FUTAGAMI S, SHIMPUKU M, YIN Y, et al. Pathophysiology of functional dyspepsia [J]. J Nippon Med Sch, 2011, 78(5): 280-285.
 - [8] 周银秀, 黄琳. 腹部针刺疗法对功能性消化不良患者生活质量的影响[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(1): 38-39.
 - [9] 胡伟, 张蔚, 杨健, 等. 针刺足三里对功能性消化不良患者脑功能成像与胃泌素的影响[J]. 武汉大学学报:医学版, 2014, 35(5): 740-743.
 - [10] 金赞. 隔药饼灸治疗脾胃气虚证老年功能性消化不良疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(11): 1303-1305.
 - [11] 王士源, 徐亚莉, 高原, 等. 热敏灸治疗功能性消化不良疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(5): 538-540.
 - [12] 程芳, 张燕琼, 盛颖辉, 等. 隔药灸治疗脾虚气滞型功能性消化不良临床观察[J]. 结直肠肛门外科, 2016(S1): 127.
 - [13] 盛建文, 范惠珍, 尹卫华, 等. 电针治疗功能性消化不良疗效及对血浆 CCK、神经肽 Y 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(11): 1336-1338.
 - [14] 洪枫. 电针公孙、内关穴治疗功能性消化不良疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(1): 38-40.
 - [15] 税典奎, 陈云, 陈峭, 等. 穴位埋线治疗寒热错杂型功能性消化不良临床研究[J]. 河南中医, 2017, 37(8): 1468-1471.
 - [16] 张燕, 马朝阳. 穴位埋线对功能性消化不良症状及胃电图的影响[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(5): 13-14.
 - [17] 彭艳辉, 曾丽玲, 杨一玲, 等. 穴位埋线治疗功能性消化不良的系统评价[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(1): 33-36.
 - [18] 胡雄丽, 谢胜, 周虹, 等. 俞募指针治疗功能性消化不良临床观察[J]. 四川中医, 2012, 30(3): 117-118.
 - [19] 侯秋科, 税典奎, 陈峭, 等. 背俞指针疗法治疗功能性消化不良 40 例[J]. 河南中医, 2014, 34(8): 1595-598.
 - [20] 潘庆华. 耳穴贴压联合西药治疗顽固性功能性消化不良伴抑郁临床研究[J]. 河南中医, 2016, 36(8): 1452-1453.
 - [21] 王丹, 杨健, 时昭红, 等. 耳穴贴压治疗肝胃不和型功能性消化不良餐后不适综合征疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4224-4227.
 - [22] 陈丽荣, 李明哲, 王波. 穴位贴敷配合艾灸治疗功能性消化不良负性情绪疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4): 130-132.
 - [23] 李晓阳. 穴位贴敷配合腹部按摩治疗功能性消化不良脾胃虚寒型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(4): 415-416.
 - [24] 蒙丽, 陈如卉, 黄兰花. 梅花灸联合穴位贴敷对脾胃气虚型功能性消化不良患者症状及生活质量的影响[J]. 中医药导报, 2017, 23(21): 67-69, 74.
 - [25] 李启科. 腹部推拿与穴位埋线辅助功能性消化不良疗效观察[J]. 淮海医药, 2016, 34(4): 447-449.

(收稿日期:2019-05-18)

(上接第 147 页)

- [14] RAHIMIFARD M, MANAYI A, BAEERI M, et al. Investigation of beta-sitosterol and prangol extracted from *Achillea tenuifolia* along with whole root extract on isolated rat pancreatic islets [J]. Iran J Pharm Res, 2018, 17(1): 317-325.
- [15] 唐镜, 谭若兰, 吕中建, 等. 柚皮素的提取及其抗癌作用研究进展[J]. 绿色科技, 2019(8): 240-244.
- [16] MATSUDA H, TOMOHIRO N, LDO Y, et al. Anti-allergic Effects of *Cnidii Monnieri Fructus* (Dried Fruits of *Cnidium monnieri*) and Its Major Component, Osthol [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2002, 25(6): 809-812.
- [17] RUIZ-MIYAZAWA KW, STAURENGO-FERRARI L, MIZOKAMI SS, et al. Quercetin inhibits gout arthritis in mice: Induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome [J]. Inflammopharmacology, 2017, 25(Suppl 1): 167.
- [18] 贾庆运, 王拥军, 梁倩倩, 等. 槲皮素对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞炎症因子和基质金属蛋白酶的表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(6): 1-9.
- [19] 林国享, 李龄, 曲颂, 等. c-jun 基因沉默对放射抗拒鼻咽癌裸鼠移植瘤生长及血管生成的影响[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(2): 90-94.
- [20] 栗霞, 柳晓琳, 彭伟. MAPK13 基因表达在非小细胞肺癌临床预后中的作用[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(2): 213-216.
- [21] CHUNG CK, GE W. Human chorionic gonadotropin (hCG) induces MAPK3/1 phosphorylation in the zebrafish ovarian follicle cells independent of EGF/EGFR pathway [J]. General and Comparative Endocrinology, 2013, 188: 251-257.
- [22] YANG ZP, ZHAO Y, HUANG F, et al. Equol inhibits proliferation of human gastric carcinoma cells via modulating Akt pathway [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(36): 10385-10399.
- [23] SHI J, ZHENG L, LIN ZF, et al. Study of pharmacokinetic profiles and characteristics of active components and their metabolites in rat plasma following oral administration of the water extract of *Asragali Radix* using UPLC-MS/MS [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 169: 183-194.
- [24] 刘小敏, 卢琳琳, 黄艳芳, 等. 黄芪水提物抑制 PI3K/Akt 通路预防肺癌发生的作用及机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(7): 1621-1628.

(收稿日期:2019-05-27)