

引用:容啟景,杨屈,韩京辰,吴官保. 基于网络药理学与分子对接探讨青风藤干预膝骨关节炎的作用机制[J]. 湖南中医杂志,2023,39(10):170-176.

基于网络药理学与分子对接 探讨青风藤干预膝骨关节炎的作用机制

容啟景¹,杨 屈²,韩京辰¹,吴官保²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙,410006)

[摘要] 目的:应用网络药理学与分子对接技术探讨青风藤治疗膝骨关节炎(KOA)的作用机制。方法:从TCMSP数据库中提取青风藤的化学成分,获得药物靶点及疾病相关基因,筛选交集靶点,获得青风藤治疗KOA的作用靶点。对交集靶点及相关信号通路利用数据库进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。通过分子对接平台进行分子对接。结果:获得青风藤化合物主要化学成分6种、疾病基因643个、药物与疾病交集靶点11个。网络分析结果显示,青风藤通过调控肿瘤信号通路、糖尿病并发症中的糖基化终末产物及其受体信号通路(AGE-RAGE)、细胞凋亡信号通路、肿瘤抑制蛋白p53信号通路(p53)、血清素突触信号通路等作用于前列腺素G/H合酶1(PTGS1)、前列腺素-内过氧化物酶合酶2(PTGS2)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARG)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、转化生长因子 β -1前蛋白(TGFB1)、胱天蛋白酶3(CASP3)等关键靶点,通过干预细胞凋亡、抑制炎症等发挥治疗KOA的作用。分子对接结果显示,青风藤核心成分 β -谷甾醇(β -sitosterol)、青藤碱(Sinomenine)与核心靶点结合高度稳定。结论:青风藤治疗KOA是多通路、多靶点共同作用的结果,其作用机制与细胞凋亡、炎症关系最为密切。

[关键词] 膝骨关节炎;青风藤;网络药理学;作用机制

[中图分类号] R274.943 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.10.041

Mechanism of action of Sinomenium acutum in intervention against knee osteoarthritis:

A study based on network pharmacology and molecular docking

RONG Qijing¹, YANG Jie², HAN Jingchen¹, WU Guanbao²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the mechanism of action of Sinomenium acutum in the intervention against knee osteoarthritis (KOA) based on network pharmacology and molecular docking. Methods: TCMSP database was used to obtain the chemical components of Sinomenium acutum, and drug targets and disease-related genes were obtained. The intersecting targets were obtained, as well as the action targets of Sinomenium acutum in the treatment of KOA. Related databases were used to perform the gene ontology functional enrichment analysis and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis of the intersecting targets and related signaling pathways, and a molecular docking platform was used for molecular docking. Results: The above analyses obtained 6 main chemical components of Sinomenium acutum, 643 disease genes, and 11 intersecting targets of the drug and the disease. The network analysis showed that by regulating the signaling

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(2018JJ2235);湖南省教育厅科学研究项目(17C1218)

第一作者:容啟景,男,2021级硕士研究生,研究方向:脊柱关节退行性病变

通信作者:吴官保,男,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:骨与关节疾病的诊治, E-mail: yhywgb@126.com

pathways such as the tumor signaling pathway, the AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complication, the cell apoptosis signaling pathway, the tumor suppressor protein p53 signaling pathway, and the serotonin-synapse signaling pathway, Sinomenium acutum acted on the key targets including prostaglandin-endoperoxide synthase 1, prostaglandin endoperoxide synthase 2, peroxisome proliferator-activated receptor, B-cell lymphoma-2, transforming growth factor β -1, and CASP3 and exerted a therapeutic effect on KOA by regulating cell apoptosis and inhibiting inflammation. Molecular docking showed a highly stable binding activity between the core components of Sinomenium acutum beta-sitosterol and Sinomenine and the core targets. Conclusion: Sinomenium acutum exerts a therapeutic effect on KOA through multiple pathways and targets, and its mechanism of action is closely associated with cell apoptosis and inflammation.

[**Keywords**] knee osteoarthritis; Sinomenium acutum; network pharmacology; mechanism of action

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的退行性疾病,好发于中老年人,是损害人类健康,影响人口劳动力和生活质量的一个严重疾病^[1]。KOA的发病机制尚不明确,主要观点认为软骨退变是其发病的关键,也是启动骨性关节炎病理进程的首要因素;主要病理特点为膝关节骨质增生、软骨下硬化、骨退变甚至缺失等,其中关节软骨的变性为最早变化,干预与修复软骨退变是治疗KOA的关键所在^[2-4]。

目前临床缺乏有效干预软骨退变的治疗方法,有研究表明青风藤有效成分青藤碱可降低炎症因子,抑制血小板反应蛋白解整合素金属-4(ADAMTs-4)和血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-5(ADAMTs-5)的表达,从而抑制蛋白聚糖的降解,保护关节软骨;临床研究发现,含青风藤方药及其制剂治疗KOA具有显著疗效^[5-6]。基于此,本研究采用网络药理学及分子对接技术的方法探讨青风藤治疗KOA的作用机制,以期为临床研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 青风藤主要活性成分获取、筛选及靶点预测

采用中药系统药理学数据库与分析平台TCMSP系统数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)获取青风藤的化学成分及其2D结构,再根据文献以及其他数据库进行补充;设置药动学参数口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 ,对其活性成分进行筛选;将筛选得到的化合物输入DrugBank数据库(<https://www.drugbank.com/>)获取相关蛋白,导入Excel表格进行处理,利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)通过DrugBank得到蛋白预测相关靶点,去重后通过Cytoscape构建成分-靶点网络图。

1.2 KOA靶点获取 以“Keen Osteoarthritis”为关

键词,通过GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)获取膝骨关节炎疾病相关靶点,根据基因靶点数量取其中位数处理获取适当数量相关性高的靶点,并通过OMIM数据库(<http://www.omim.org/>)、DrugBank数据库以及文献进行补充疾病相应靶点,将数据结果合并去重得到疾病靶点。

1.3 交集靶点基因的筛选与蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将整合得到的药物靶点和疾病靶点与Excel中通过函数处理得到KOA和青风藤交集靶点通过Jvenn(<https://www.bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn/example.html>)获得venn图并验证交集靶点。将得到的交集靶点通过STRING数据库(<https://string-db.org/>)构建青风藤-KOA交集靶点初步PPI网络图,并通过Cytoscape构建PPI网络图。

1.4 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将获取得到的交集靶点导入Metascape(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)数据库进行GO功能、KEGG通路富集分析,筛选细胞组分、生物过程、分子功能、信号通路分析,得到相应数据。

1.5 分子对接 采用分子对接评估候选青风藤有效成分与核心交集靶点间的结合能和相互作用模式。通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获得青风藤有效化合物以及复合物CID;通过PDB数据库获取核心交集靶点3D结构以及PDB code。完成分子对接数据文件准备后,分别将数据导入分子对接平台,处理分析结果,分子对接研究由Autodock Vina 1.2.2进行模型可视化处理。

2 结 果

2.1 青风藤成分-蛋白-基因靶点 通过药动学参数筛选得到6个有效化合物成分: β -谷甾醇(β -

sitosterol)、拉兹马宁碱(16-*epi*-Isositsirikine)、广玉兰内酯(Magnograndiolide)、木香内酯(Michelenolide)、青藤碱(Sinomenine)、千金藤啶碱(Stepholidine)(见表1)。将有效化合物导入DrugBank数据库,得到113个蛋白质靶点,通过UniProt标准化靶点基因名称,物种限定为智人(*Homo sapiens*),并剔除无意义与重复靶点,获得59个有效靶点,构建青风藤-成分-靶点网络图(见图1)。

表 1 青风藤有效成分

MOL ID	有效成分	OB/%	DL
MOL000358	Beta- sitosterol	36. 91	0. 75
MOL000621	16- <i>epi</i> -Isositsirikine	49. 52	0. 59
MOL000622	Magnograndiolide	63. 71	0. 19
MOL000623	Michelenolide	47. 54	0. 25
MOL000625	Sinomenine	46. 09	0. 53
MOL000627	Stepholidine	33. 11	0. 54

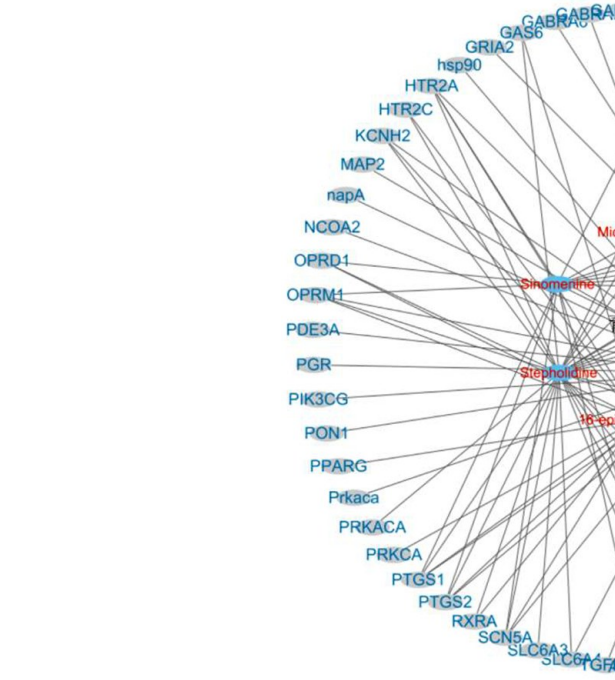


图 1 青风藤-成分-靶点网络图

2.2 KOA 靶点 通过 GeneCards、OMIM、数据库获取 KOA 相关靶点, GeneCards 数据库中根据基因靶点数量, 2 次取中位数处理获取靶点, 最终以 Relevance score>2. 66, 得到 619 个有效活性靶点; 通过 OMIM 数据库搜索补充 30 个有效靶点, 将两者数据结果合并去重得到疾病靶点 643 个。

2.3 交集靶点与 PPI 网络 KOA 与青风藤交集靶点共 11 个, 分别为: 前列腺素 G/H 合酶 1 (PTGS1)、前列腺素-内过氧化物酶合酶 2 (PTGS2)、磷酸肌醇 3 激酶 (PIK3CG)、OPRM1 基因、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、BCL2-Associated X 的蛋白质 (BAX)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、转化生长因子 β -1 前蛋白 (TGFB1)、对氧磷酶 (PON1)、雄激素受体 (AR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARG); 通过 Jvenn 验证靶点数量以及名称无误后构建韦恩图(见图2)。将 11 个交集的靶点输入 STRIGN 数据库中, 得到青藤碱靶点-KOA

靶点 PPI 网络图(见图3), 初步分析有效成分靶点-疾病靶点 PPI 网络: 其中节点数为 11, 边数为 15, 平均聚类系数: 0. 624, 平均节点为 2. 73; 通过 Cytoscape 构建 PPI 网络图(见图4), degree 及边线宽度与颜色相关, 去除游离靶点, 通过进一步分析可以看出青风藤药物治疗 KOA 与下列蛋白基因联系较密切: PTGS1、PTGS2、PPARG、Bcl-2、TGFB1、CASP3, 其中与 PTGS2 联系最为密切。

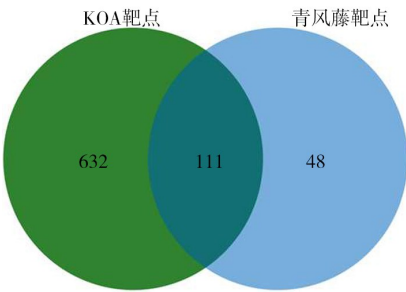


图 2 疾病-药物交集靶点韦恩图

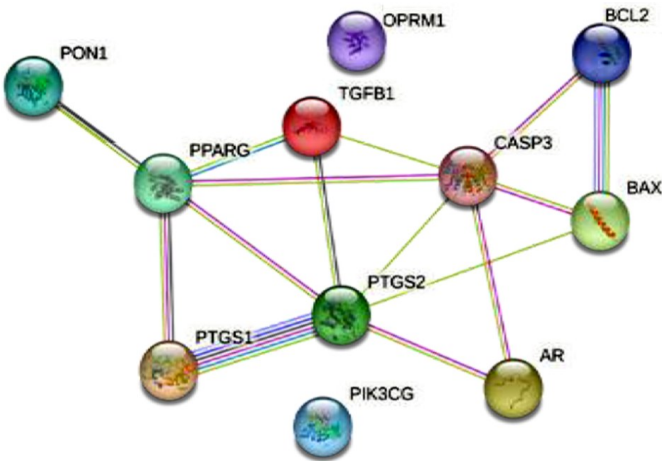


图 3 交集靶点初步 PPI 网络图

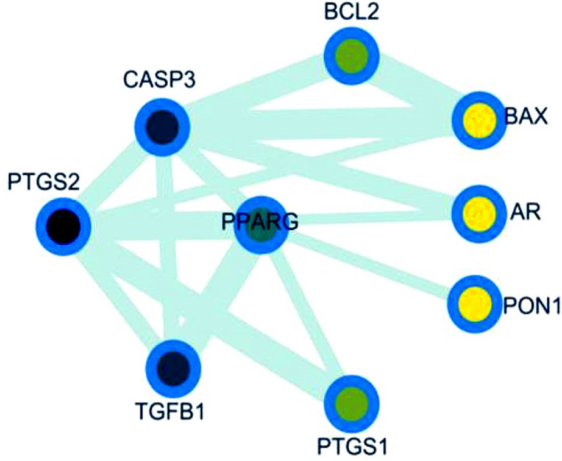


图 4 交集靶点 PPI 网络图

2.4 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 通过 KEGG 通路富集分析得出青风藤治疗 KOA 的作用机制, 主要信号通路涉及肿瘤信号通路、糖尿病并发症中的糖基化终末产及其受体信号通路(AGE-RAGE)、细胞凋亡信号通路、肿瘤抑制蛋白 p53 信号通路(p53)、血清素突触通路等 27 条信号通路; 涉及 207 条生物学过程, 主要为细胞增殖过程、管形态发生

过程、上皮细胞凋亡过程、机体对损伤的反应、细胞对有机环状化合物的反应、激素反应、细胞外刺激反应的调节等; 细胞组分主要呈现在线粒体、核被膜、膜筏、膜微区等细胞结构; 分子功能涉及蛋白结构域特异性结合、蛋白质同源二聚活性、DNA 转录因子结合、通道的活性、被动跨膜转运蛋白活性、转录因子结合等分子功能(见图 5~6)。

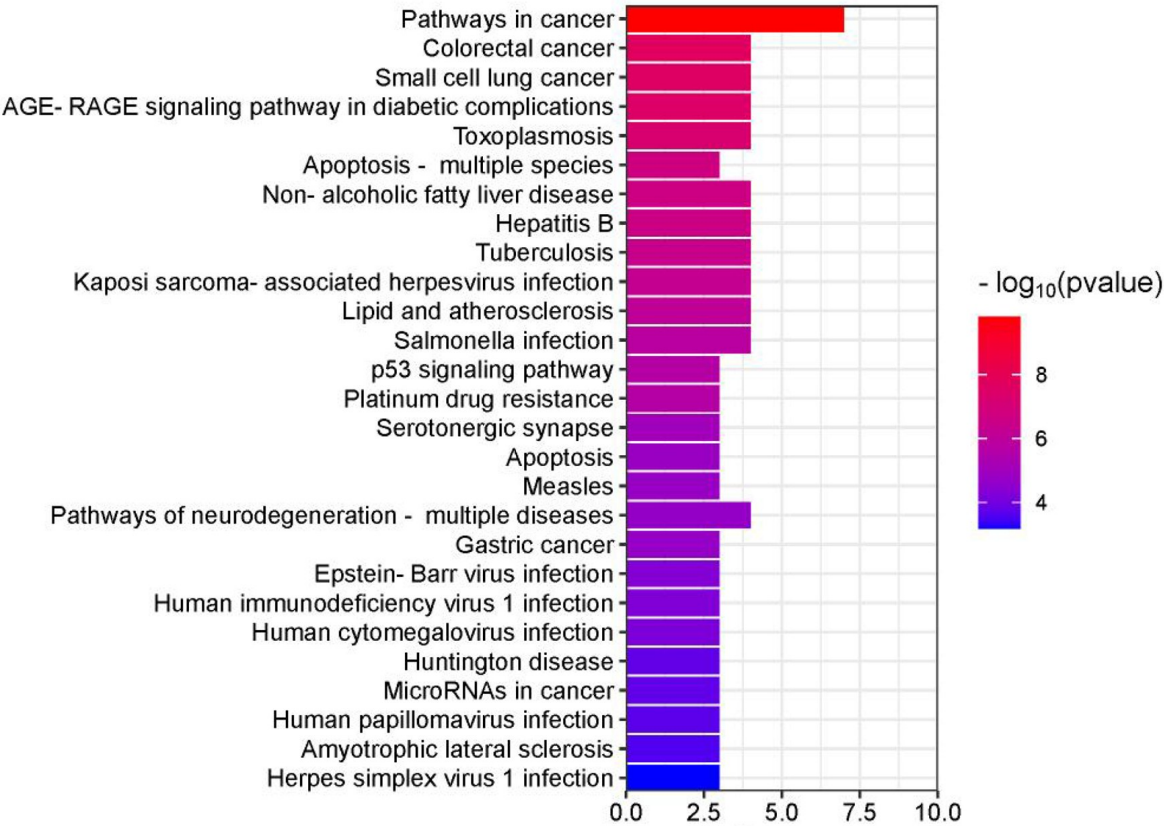


图 5 KEGG 通路富集分析柱状图(前 27 位)

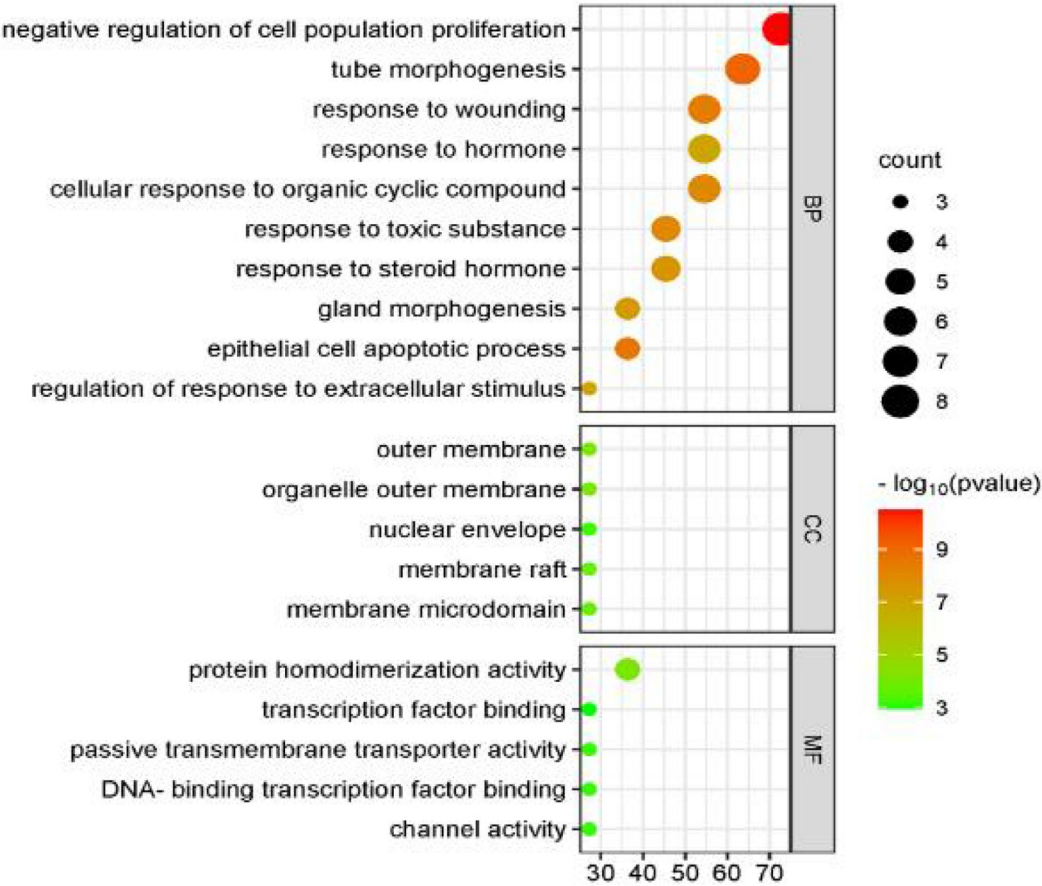


图 6 GO 功能富集分析气泡图(前 20 位)

2.5 分子对接结果 根据网络药理学结果筛选出 β -谷甾醇、青藤碱与 KOA 交集靶点数量最多,结合文献筛查结果发现 β -谷甾醇、青藤碱 2 种有效成分在目前临床应用以及医学研究中应用最多,故拟采用青风藤成分 β -谷甾醇、青藤碱与核心靶点 (PTGS1、PTGS2、TGFB1) 进行分子对接。通过从 PubChem 数据库中获得了青风藤有效化合物 CID: 222284 与 5459308,通过 PDB 数据库,限定物种为 “Homo sapiens”,获取核心交集靶点 3D 结构以及 PDB code: 5F19、4KV5,将数据导入分子对接平台,处理分析结果。结果表明,每种有效化合物通过可见的氢键和强静电相互作用与其蛋白质靶标结合; β -谷甾醇与 PTGS、TGB1 最高结合能分别为 -7.851 kcal/mol 与 -6.986 kcal/mol , β -谷甾醇与 PTGS2 间通过第 52 位苯丙氨酸以氢键方式连接, β -谷甾醇与 TGB1 通过与第 194 位脯氨酸对接;青藤碱与 PTGS、TGB1 最高结合能分别为 -6.672 kcal/mol 、 -6.65 kcal/mol ,青藤碱与 PTGS2 通过第 157 位天冬氨酸进行对接,青藤碱与 TGB1 通过第 91 位酪氨

酸对接;对接分值越低,表明结合活性越好,其中对接分值 $< -5.0 \text{ kcal/mol}$,表明化合物与靶点之间结合活性佳,因此, β -谷甾醇、青藤碱与 PTGS、TGB1 结合高度稳定(见图 7)。

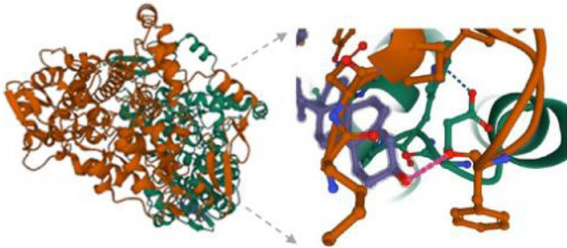


图 7-1 β -谷甾醇与 PTGS2 对接图

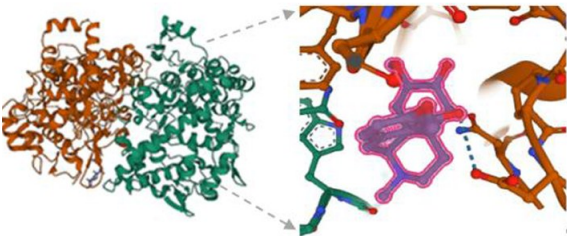


图 7-2 青藤碱与 PTGS2 对接图

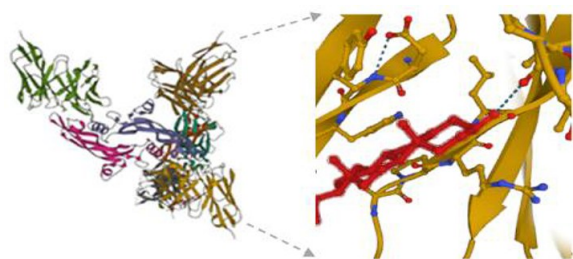
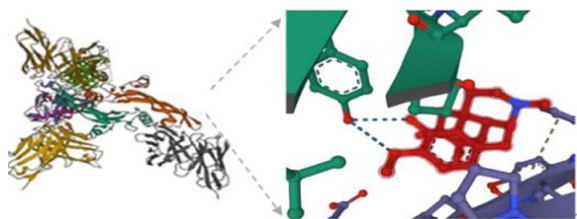
图 7-3 β -谷甾醇与 TGFBI 对接图

图 7-4 青藤碱与 TGFBI 对接图

图 7 分子对接结果图

3 讨 论

3.1 青风藤治疗 KOA 有效成分分析 本研究结果显示,青风藤 6 种主要有效化合物中, β -谷甾醇、拉兹马宁碱、青藤碱、千金藤啶碱主要参与 KOA 的治疗。研究表明, β -谷甾醇干扰多种细胞信号通路,包括细胞周期、细胞凋亡、增殖、存活、侵袭、血管生成、转移、抗炎、抗癌、保肝、抗氧化、心脏保护和抗糖尿病作用,并且在药理学筛查期间无明显毒性^[7]。亦有研究表明,其非特异性抗炎效果理想,对于免疫调节、免疫抑制均有一定效果,能够有效降低促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 以及白细胞介素-6 (IL-6) 的水平,缓解膝关节炎产生的局部炎症^[8-10],可下调血管内皮生长因子 (VEGF) 和神经生长因子 (NGF) 在膝骨关节炎兔关节软骨及滑膜的表达^[11]。Mukhopadhyay S 等^[12] 研究显示,拉兹马宁碱具有抗肿瘤活性的功效,千金藤啶碱被认为与多巴胺 D1/D2/D3 多受体关系密切,具有一定的可卡因等镇静作用而无明显成瘾性,可作为潜在的抗精神类药物^[13],但目前关于拉兹马宁碱、千金藤啶碱与 KOA 治疗相关领域尚无明显研究进展。

3.2 青风藤治疗 KOA 关键靶点分析 青风藤治疗 KOA 的关键靶点为 PTGS1、PTGS2、PPARG、Bcl-2、TGFBI、CASP3。PTGS1 与 PTGS2 作为前列腺素-内过氧化物酶合酶,又可称为环加氧酶 1

或 2 (COX-1 或 COX-2),是催化前列腺素 (PG) 生物合成的关键酶,在炎症反应中具有重要作用;研究发现 PTGS 可以通过影响前列腺素合成 (炎症介质),干预钙离子释放,影响钙钠离子交换通道,导致炎症反应与氧化应激,并进一步促进细胞损伤^[14-15]。研究表明 PPARG 可调节与葡萄糖和脂质代谢、脂肪细胞分化和炎症相关的基因网络,控制成骨细胞和脂肪细胞与骨髓基质细胞 (BMSC) 的分化^[16-17]。一项新的研究表明 PPARG 可控制硬化素表达,硬化素对于 KOA 疾病进展具有抑制作用^[18]。Bcl-2 是一种抗凋亡蛋白,通过抑制细胞凋亡来促进细胞存活,研究发现 Bcl-2 可通过抗氧化、阻止丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的活化等途径起到抑制细胞凋亡的作用^[19-20]。既往研究发现,CASP3 表达的胱天冬酶-3 活化是细胞凋亡关键的决定因素,为细胞降解的最后的启动环节^[21],因此本研究推测青风藤可能通过干预细胞凋亡治疗 KOA。另有研究发现 TGFBI 基因可通过编码转化生长因子进一步促进神经生长因子,导致疼痛感增强^[22],这可能是青风藤治疗 KOA 可直接缓解患者疼痛的原因。

3.3 青风藤治疗 KOA 关键信号通路分析 通路富集结果显示,青风藤主要通过干预细胞凋亡、炎症等相关通路,参与凋亡、机体损伤等多种生物过程而发挥治疗 KOA 的作用。研究发现,AGEs 及其 AGE 受体参与并介导氧化应激的多种信号通路诱导活性氧生成,并激活核因子 κ B (NF- κ B),进而导致组织与细胞损伤和炎症反应发生^[23-24]。p53 是一种公认的对细胞凋亡至关重要的凋亡基因,它通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,对细胞凋亡产生影响^[25],且 p53 信号通路参与许多其他生物和病理过程的调节,包括抗感染、免疫应答、组织缺血/再灌注损伤、神经退行性疾病和衰老等,另有新的研究发现 p53 与铁死亡有着密切的关系^[26-27]。因此,干预 AGE-RAGE 信号通路、p53 信号通路是青风藤治疗 KOA 潜在的作用机制之一。

4 总 结

综上所述,通过结合青风藤化合物、交集靶点、信号通路、以及生物学过程之间的联系,我们得出结论,青风藤治疗 KOA 是多通路、多靶点共同作用的结果,其作用机制与细胞凋亡、炎症最为密切。在现有研究中已对其炎症机制进行了部分揭示,但

关于青风藤如何干预细胞凋亡治疗 KOA, 以及更深程度的揭示炎症机制, 还需要进行实验研究。

参考文献

- [1] SARAF A, MIKOS A G. Gene delivery strategies for cartilage tissue engineering[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(4): 592-603.
- [2] 江陟郝, 修忠标. 中药防治膝骨性关节炎关节软骨退变的作用机制研究进展[J]. *九江医学*, 2009, 24(2): 91-93.
- [3] 许丽梅, 王凯玲, 陈后煌, 等. 基于“肝主筋”探讨膝骨关节炎筋痿的病理特点[J]. *中国医学创新*, 2018, 15(30): 145-148.
- [4] CALVI M, CURTI M, OSSOLA C, et al. Knee articular cartilage injury treatment with matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): Correlation at 24 and 120 months between clinical and radiological findings using MR arthrography. [J]. *Skeletal radiology*, 2021, 50(10): 2079-2090.
- [5] 杨靖. 正清风痛宁治疗退行性膝关节炎的临床效果[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(7): 32-33.
- [6] 陈志军, 张大华. 正清风痛宁对骨关节炎动物模型 ADAMTs-4、ADAMTs-5 表达的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(5): 88-94.
- [7] KHAN Z, NATH N, RAUF A, et al. Multifunctional roles and pharmacological potential of β -sitosterol: Emerging evidence toward clinical applications [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110117.
- [8] 米自友. 正清风痛宁缓释片联合双醋瑞因胶囊对膝骨性关节炎患者的临床疗效分析[J]. *中国社区医师*, 2019, 35(25): 98, 100.
- [9] 万颖颖, 刘春香, 张俊华, 等. 正清风痛宁注射液治疗骨关节炎的疗效和安全性分析[J]. *中医药导报*, 2019, 25(14): 105-109.
- [10] 贾二涛, 何思慧, 黄俊杰, 等. 青藤碱治疗痛风性关节炎研究现状[J]. *贵州中医药大学学报*, 2022, 44(3): 66-70.
- [11] 郑洁, 王瑞辉, 寇久社, 等. 青藤碱对兔膝关节模型软骨及滑膜血管内皮生长因子和神经生长因子表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(3): 38-41.
- [12] MUKHOPADHYAY S, EL-SAYED A, HANDY G A, et al. Catharanthus alkaloids XXXVII. 16-Epi-Z-isositsirikine, a monomeric indole alkaloid with antineoplastic activity from catharanthus roseus and rhazya stricta[J]. *J Nat Prod*, 1983, 46(3): 409-413.
- [13] MANUSZAK M, HARDING W, GADHIYA S, et al. (-)-Stepholidine reduces cue-induced reinstatement of cocaine seeking and cocaine self-administration in rats[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 189: 49-54.
- [14] SALVADO MD, ALFRANCA A, ESCOLANO A, et al. COX-2 limits prostanoid production in activated HUVECs and is a source of PGH2 for transcellular metabolism to PGE2 by tumor cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(7): 1131-1137.
- [15] LIU Z, SUN J, LIANG T, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in synovium tissues and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis is associated with downregulated microRNA-758-3p expression[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 1001.
- [16] WEHMEYER C, FRANK S, BECKMANN D, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330): 330-350.
- [17] AHMADIAN M, SUH J M, HAH N, et al. PPAR γ signaling and metabolism: The good, the bad and the future[J]. *Nature medicine*, 2013, 19(5): 557-566.
- [18] BAROI S, CZERNIK PJ, CHOUGULE A, et al. PPAR γ in osteocytes controls sclerostin expression, bone mass, marrow adiposity and mediates TZD-induced bone loss[J]. *Bone*, 2021, 147: 115913.
- [19] LAM M, DUBYAK, CHEN L. Evidence that bc-12 represses apoptosis by regulating endoplasmic reticulum-associated Ca^{2+} fluxes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(14): 6569-6573.
- [20] WATABE M, KAWAZOE N, MASUDA Y, et al. Bc-12 protein inhibits bufalin-induced apoptosis through inhibition of mitogen-activated protein kinase activation in human leukemia U937 cells[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(15): 3097-3010.
- [21] CHOUDHARY GS, AL-HARBI S, ALMASAN A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1219: 1-9.
- [22] TAKANO S, UCHIDA K, ITAKURA M, et al. Transforming growth factor- β stimulates nerve growth factor production in osteoarthritic synovium[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 204.
- [23] 赵运旺. NF- κ B 信号通路研究进展[J]. *甘肃科技*, 2016, 32(21): 117-123, 112.
- [24] 沈志祥, 朱立勋, 徐伟红. 有氧运动对 2 型糖尿病大鼠 AGE-RAGE 轴及 NF- κ B 通路的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(1): 16-19.
- [25] FRIDMAN J S, LOWE S W. Control of apoptosis by p53[J]. *Oncogene*, 2003, 22(56): 9030-9040.
- [26] VOUSDEN K H, PRIVES C. Blinded by the light: The growing complexity of p53[J]. *Cell*, 2009, 137(3): 413-431.
- [27] LIU J, ZHANG C, WANG J, et al. The regulation of ferroptosis by tumor suppressor p53 and its pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8387.

(收稿日期: 2023-06-12)

[编辑: 徐琦, 徐霜俐]