

基于网络药理学分析人参-黄芪治疗肺癌潜在靶点和机制

李铮, 张解玉, 姚子昂, 侯炜*

(中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053)

[摘要] **目的:** 基于网络药理学分析人参-黄芪治疗肺癌潜在靶点和机制。**方法:** 通过传统中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)筛选人参、黄芪活性成分和靶基因。使用人类基因数据库(GeneCards)获得肺癌相关基因。使用 Cytoscape 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。使用 STRING 下载蛋白与蛋白相互作用(PPI)数据,利用插件 CentiScape 筛选 PPI 核心基因。使用 R 软件进行关键靶基因基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。**结果:** 共筛选 17 个人参,16 个黄芪活性成分,50 个人参,95 个黄芪治疗肺癌的靶基因,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。筛选出 38 个 PPI 核心基因。GO 功能富集显示人参-黄芪生物学过程和功能集中在核受体功能、转录相关功能、泛素化、细胞凋亡等。KEGG 通路富集显示,人参-黄芪治疗肺癌主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt),细胞凋亡、肿瘤坏死因子(TNF)等信号通路。**结论:** 通过构建“药物-成分-靶点-疾病”网络,从多成分、多靶点、多通路阐释人参-黄芪作为对药治疗肺癌的作用机制,为后续深入研究提供一定参考。

[关键词] 网络药理学; 人参; 黄芪; 肺癌; 机制

[中图分类号] R2-0;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0207-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200537

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191120.0930.002.html>

[网络出版时间] 2019-11-20 10:02

Analysis of Underlying Targets and Mechanism of Ginseng Radix et Rhizoma-Astragali Radix Treatment in Lung Cancer Based on Network Pharmacology

LI Zheng, ZHANG Xie-yu, YAO Zi-ang, HOU Wei*

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the potential targets and mechanism of Ginseng Radix et Rhizoma-Astragali Radix treatment in lung cancer based on network pharmacology. **Method:** The Ginseng Radix et Rhizoma, Astragali Radix ingredients and target genes were screened by the traditional Chinese medicine system pharmacology database and analysis platform (TCMSP). Lung cancer-related target genes were obtained from the human gene database (GeneCards). Cytoscape was used for constructing a "drug-ingredient-target-disease" network. Protein-to-protein interaction (PPI) data was downloaded from STRING and then PPI core genes was constructed by CentiScape. Gene ontology (GO) and kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis of key target genes was performed using R software. **Result:** A total of 17 Ginseng Radix et Rhizoma and 16 Astragali Radix ingredients were screened. 50 target genes of Astragali Radix and 95 target genes of Ginseng Radix et Rhizoma in the treatment of lung cancer were obtained. A "drug-ingredient-target-disease" network was constructed. 38 PPI core genes were screened using CentiScape. GO function enrichment showed that biological functions of Ginseng Radix et Rhizoma-Astragali Radix were concentrated in nuclear receptor function, transcription-related function, ubiquitination and apoptosis. KEGG pathway enrichment showed that Ginseng Radix et Rhizoma-Astragali Radix treatment in lung cancer were mainly involved in phosphatidylinositol 3-kinase/protein

[收稿日期] 20190719(003)

[基金项目] 北京市科学技术委员会计划项目(D161100005116001)

[第一作者] 李铮,在读博士,从事中医药防治肿瘤研究,E-mail:lizheng_gam@163.com

[通信作者] *侯炜,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治肿瘤研究,E-mail:houwei1964@163.com

kinase B (PI3K/Akt), apoptosis, tumor necrosis factor (TNF) and other pathways. **Conclusion:** By constructing a "drug-ingredient-target-disease" network, the mechanism of Ginseng Radix et Rhizoma-Astragali Radix treatment in lung cancer was discussed from the perspective of multi-component, multi-target and multi-pathway, which provides reference for further research.

[**Key words**] network pharmacology; Ginseng Radix et Rhizoma; Astragali Radix; Lung cancer; mechanism

肺癌是起源于支气管上皮细胞的原位癌,目前仍然是全球引起癌症相关死亡的主要病因^[1-2]。临床治疗以手术、化疗、放疗、靶向治疗等综合治疗为主。但晚期非小细胞肺癌中位生存时间为 8~10 个月^[3],小细胞肺癌中位生存期为 11 个月^[4]。近年来,生物治疗逐渐兴起,尤其免疫治疗程序性死亡受体-1/程序性死亡-配体 1(PD-1/PD-L1)抑制剂为肺癌提供新的治疗手段。中医药在降低肺癌复发转移、减轻放化疗及靶向治疗副作用、改善患者生存质量方面也发挥积极作用。

中医认为,肺癌为正气内虚、邪毒外侵,内生痰湿、瘀血、气滞、毒邪等因素综合作用形成。其中,正气虚损为主要内因。治疗以扶正祛邪为根本大法。人参-黄芪为临床常用补气扶正抗癌之对药。王莉新等^[5]通过数据挖掘以及关联算法分析中医治疗肺癌方药,人参与黄芪作为药对频数是 46,居中医治疗肺癌药对频数第 5 位。人参有大补元气、化生津液之功,《名医别录》记载:调中,止消渴,通血脉,破坚积。黄芪为补药之长,具托毒生肌之效,《神农本草经》:“主痈疽,久败疮,排脓止痛,补虚。”现代研究表明,人参 Rg₃ 可诱导人肺癌 A549 细胞凋亡^[6],二醇组人参皂苷 Rh₂ 抑制 Lewis 细胞增殖^[7]。黄芪多糖可抑制 Lewis 肺癌血管内皮生长因子(VEGF)表达、提高内皮抑素(Endostatin)蛋白表达^[8],黄芪水提物显著抑制小鼠肺部肿瘤数量及体积^[9]。关于人参、黄芪单味药的药理药效研究较多,但关于人参-黄芪作为对药联合应用药效机制的报道较少。

本文通过网络药理学研究方法,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络,探索人参-黄芪药物活性成分、潜在治疗靶点和作用机制,阐述人参-黄芪治疗肺癌的科学内涵,为进一步实验验证人参-黄芪作用机制提供新靶点和新思路。

1 材料与方法

1.1 筛选人参-黄芪有效成分及靶基因 传统中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)是基于传统中草药系统药理学框架而建立的数据库和可视化

平台,包括在中国药典中注册的 499 种中草药,29 384 种成分,3 311 种作用靶点和 837 种相关疾病^[10]。通过 TCMSP 进行人参和黄芪活性成分及靶基因筛选。分别检索关键词“人参”“黄芪”,选择“Ingredients”,再根据口服生物利用度(OB) > 30% 和类药性(DL) > 0.18 进行筛选,得到人参、黄芪生物活性成分。选择“Related Targets”,获取人参和黄芪所有活性成分对应的靶基因。

1.2 获取肺癌相关基因 人类基因数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org>)是一个自动整合网络资源的基因数据,全面提供所有有关人类基因注释和预测信息^[11]。输入关键词“Lung Cancer”,获得肺癌相关基因。将人参、黄芪靶基因与肺癌相关基因映射,得到人参、黄芪治疗肺癌的靶基因。

1.3 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络 将人参、黄芪治疗肺癌的靶基因与 OB > 30% 和 DL > 0.18 筛选出的人参、黄芪活性成分映射,建立活性成分与靶基因对应关系,得到治疗肺癌的活性成分以及关键靶基因。Cytoscape 是一个开源软件平台,可将复杂网络可视化并且可与任何属性数据进行整合。创建“药物-成分”“成分-靶点”“疾病-靶点”关系文件以及属性文件,导入到 Cytoscape (Version 3.7.1) 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。在网络中,节点(node)代表人参和黄芪、生物活性成分、关键靶基因以及肺癌。边(edge)代表人参、黄芪与对应活性成分、活性成分与靶基因、肺癌与靶基因相互作用关系。

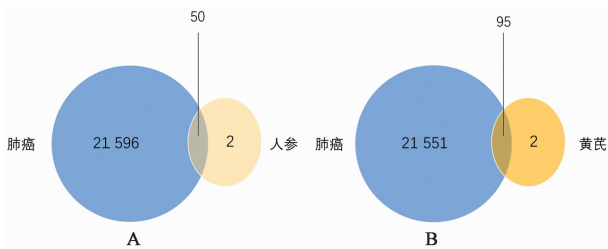
1.4 构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络 STRING (Version 11.0, <https://string-db.org>)是整合已知和预测的蛋白质-蛋白质相互作用数据库,而且有可视化展示蛋白质-蛋白质相互作用网络功能^[12]。选择“multiple proteins”,输入关键靶基因,选择“Homo sapiens”进行检索。选择中等置信度为 0.400,下载蛋白质-蛋白质文件中蛋白-蛋相互作用 tsv 文件。将 tsv 文件导入到 Cytoscape,使用插件 CentiScape 计算度中心性(DC),筛选得到 PPI 网络核心基因。

1.5 关键靶基因基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析 在 R 软件(Version 3.5.2)安装 Bioconductor 软件包“org. Hs. eg. db”并运行,将人参-黄芪治疗肺癌的关键靶基因转换成 entrezID。然后在 R 软件安装“clusterProfiler”包,根据已转换的 entrezID,以 $P < 0.05$, $Q < 0.05$ 进行关键靶基因 GO 与 KEGG 功能富集分析,并将结果以条形图和气泡图形式输出。

2 结果

2.1 人参-黄芪活性成分和靶基因 在 TCMS 数据库检索关键词“人参”“黄芪”分别获得 190 个和 87 个活性成分。然后以 $OB > 30\%$ 和 $DL > 0.18$ 进行筛选,分别筛出 22 个人参和 20 个黄芪活性成分。选择“Ingredients”,获得 748 个人参,953 个黄芪所有活性成分对应的靶基因。

2.2 肺癌相关基因 在 GeneCards 数据库检索“Lung Cancer”,共筛选出 21 646 个肺癌相关基因,然后分别与 748 个人参,953 个黄芪对应的靶基因映射,得到 50 个人参,95 个黄芪活性成分治疗肺癌的靶基因,见图 1。



A. 人参活性成分对应的靶基因与肺癌相关基因有 50 个共同靶基因;
B. 黄芪活性成分对应的靶基因与肺癌相关基因有 95 个共同靶基因

图 1 人参、黄芪活性成分相关基因与肺癌相关基因

Fig. 1 Ginseng Radix et Rhizoma, Astragali Radix ingredient-related genes and lung cancer-related genes

2.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络 将 50 个人参,95 个黄芪治疗肺癌的靶基因分别与 22 个人参,20 个黄芪活性成分进行映射,建立人参、黄芪活性成分与靶基因对应关系,得到与治疗肺癌相关的 17 个人参和 16 个黄芪活性成分,见表 1,以及与之对应的 50 个靶基因和 95 个靶基因,将两者合并后去重,筛出 101 个关键靶基因。将人参、黄芪与对应活性成分,活性成分与关键靶基因,关键靶基因与肺癌对应关系以及属性导入到 Cytoscape,建立“药物-成分-靶点-疾病”网络,见图 2。使用 CentiScape 计算活性成分 DC。一个节点 DC 越大,说明节点在网络中越重要。Quercetin(槲皮素)为 78, kaempferol(山柰酚)

为 70, isorhamnetin(异鼠李素)为 18, 7-O-methylisomucronulatol 为 17, beta-sitosterol(β -谷甾醇)为 16,位于前 5 位。

2.4 PPI 网络构建 将关键靶基因输入到 STRING,选择中等置信度 0.400,下载 PPI tsv 文件导入到 Cytoscape,得到 96 个 PPI 网络的基因。用 CentiScape 计算出 DC 均值为 17.8,以 > 17.8 进行筛选,得到 38 个核心基因,其中白细胞介素-6(IL-6)DC 值为 57,血管内皮生长因子 A(VEGFA)为 52,半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)为 52,丝裂原活化蛋白激酶 8(MAPK8)为 51,表皮生长因子受体(EGFR)为 49,位于前 5 位,见图 3。前 5 位核心基因与人参-黄芪活性成分对应关系,见图 4。

2.5 GO 功能富集分析 通过关键靶基因,共富集 121 个生物学过程和功能,根据校正后 P 进行排序,选择前 20 个进行条形图展示,见图 5。人参-黄芪主要参与核受体功能、转录因子活性,类固醇激素受体活性、脱氧核糖核酸(DNA)结合转录激活因子活性和核糖核酸(RNA)聚合酶 II 特异性, RNA 聚合酶 II 近端启动子序列特异性 DNA 结合,固醇类激素结合, RNA 聚合酶 II 转录因子结合、近端启动子 DNA 结合转录激活因子活性、泛素样蛋白连接酶结合、细胞凋亡、热休克蛋白 90(Hsp90)蛋白结合、激活转录因子结合、神经递质受体活性、乙酰胆碱受体活性、神经递质结合, G 蛋白偶联受体活性,核激素受体结合、谷胱甘肽结合、激素结合等。

2.6 KEGG 通路富集分析 关键靶基因与 KEGG 通路进行映射,共富集 133 条通路,根据校正后 P 进行排序,选择前 20 个进行气泡图展示,见图 6。人参-黄芪治疗肺癌的信号通路包括磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt),细胞凋亡、肿瘤坏死因子(TNF), p53,肿瘤蛋白多糖等信号通路,还包括前列腺癌、肝细胞癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌等其他肿瘤相关信号通路。

3 讨论

中医认为,肺癌的发生因正气先虚,无力抗邪,所谓“正气存内,邪不可干”,加之患者经手术、放疗等治疗后,更伤正气,因此人参-黄芪补虚扶正抗癌切中肯綮。在本研究中,人参-黄芪主要活性成分包括槲皮素,山柰酚,异鼠李素, 7-O-methylisomucronulatol, β -谷甾醇等。有研究表明,槲皮素通过 Stat3 通路抑制肺癌 A549 细胞增殖、迁移和侵袭^[13],促进人非小细胞肺癌获得性耐药细胞株 PC9 细胞凋亡^[14]。山柰酚可诱导人小细胞肺癌

表 1 人参、黄芪活性成分以及 OB, DL

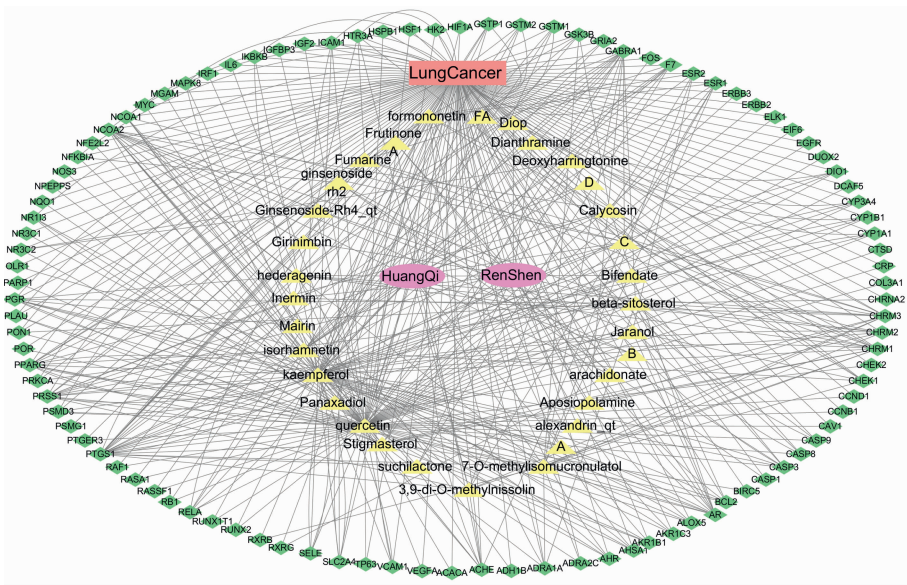
Table 1 Ginseng Radix et Rhizoma, Astragali Radix ingredients and OB, DL

名称	MOLID	药物成分	中文名称	OB/%	DL	
人参	MOL005308	aposiopolamine	阿朴天仙子碱	66.65	0.22	
	MOL005321	frutinone A	灌木远志酮 A	65.90	0.34	
	MOL003648	inermin	马卡因	65.83	0.54	
	MOL005356	girinimbin	吉九里香碱	61.22	0.31	
	MOL000787	fumarine	原阿片碱	59.26	0.83	
	MOL005384	suchilactone	苏齐内酯	57.52	0.56	
	MOL005320	arachidonate	花生四烯酸	45.57	0.20	
	MOL000449	stigmasterol	甾甾醇	43.83	0.76	
	MOL002879	diop	邻苯二甲酸二异辛酯	43.59	0.39	
	MOL000422	kaempferol	山柰酚	41.88	0.24	
	MOL005318	dianthramine	石竹胺	40.45	0.20	
	MOL005317	deoxyharringtonine	脱氧三尖杉酯碱	39.27	0.81	
	MOL005399	alexandrin_qt	胡萝卜苷	36.91	0.75	
	MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75	
	MOL005344	ginsenoside rh2	人参皂苷 Rh ₂	36.32	0.56	
	MOL005376	panaxadiol	人参二醇	33.09	0.79	
	MOL005348	ginsenoside-Rh4_qt	人参皂苷 Rh ₄	31.11	0.78	
	黄芪	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	-	74.69	0.30
		MOL000392	formononetin	刺芒柄花素	69.67	0.21
		MOL000433	FA	富马酸	68.96	0.71
MOL000380		(6aR, 11aR)-9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H-benzofurano[3, 2-c]chromen-3-ol	(6aR, 11aR)-9, 10-二甲氧基紫檀炔-3-O-b-D-吡喃葡萄糖苷	64.26	0.42	
MOL000211		mairin	白桦脂酸	55.38	0.78	
MOL000371		3, 9-di-O-methylnissolin	-	53.74	0.48	
MOL000239		jaranol	华良姜素	50.83	0.29	
MOL000354		isorhamnetin	异鼠李素	49.60	0.31	
MOL000417		calycosin	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	
MOL000098		quercetin	槲皮素	46.43	0.28	
MOL000422		kaempferol	山柰酚	41.88	0.24	
MOL000442		1, 7-dihydroxy-3, 9-dimethoxy pterocarpene	1, 7-二羟基-3, 9-二甲氧基紫檀烯	39.05	0.48	
MOL000296		hederagenin	常春藤皂苷元	36.91	0.75	
MOL000379		9, 10-dimethoxypterocarpan-3-O- β -D-glucoside	黄芪异黄酮苷	36.74	0.92	
MOL000033		(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-dimethyl-17-[(2R, 5S)-5-propan-2-yl]octan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	-	36.23	0.78	
MOL000387		bifendate	联苯双酯	31.10	0.67	

H446 细胞周期阻滞和细胞凋亡^[15], 通过抑制雌激素受体相关受体 α (ERR α) 降低 A549 细胞侵袭和迁移, 抑制上皮间质转化(EMT)^[16]。异鼠李素可通过抑制 Akt ser473 位点磷酸化抑制 PC9 细胞增殖^[17]。 β -谷甾醇可诱导 A549 细胞周期阻滞于 G2/M 期和细胞凋亡^[18]。7-O-methylisomucronulatol 是黄芪特有活性成分, 目前鲜有相关研究。在“药物-成分-靶点-疾病”网络中, 7-O-methylisomucronulatol

与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG), 雄激素受体 (AR) 等靶基因相关联, PPAR 被作为是治疗肺癌潜在靶点^[19], AR 阳性表达可能与淋巴结转移和肺癌进展相关^[20]。因此推测 7-O-methylisomucronulatol 可能有抗肺癌作用, 值得进一步实验研究。

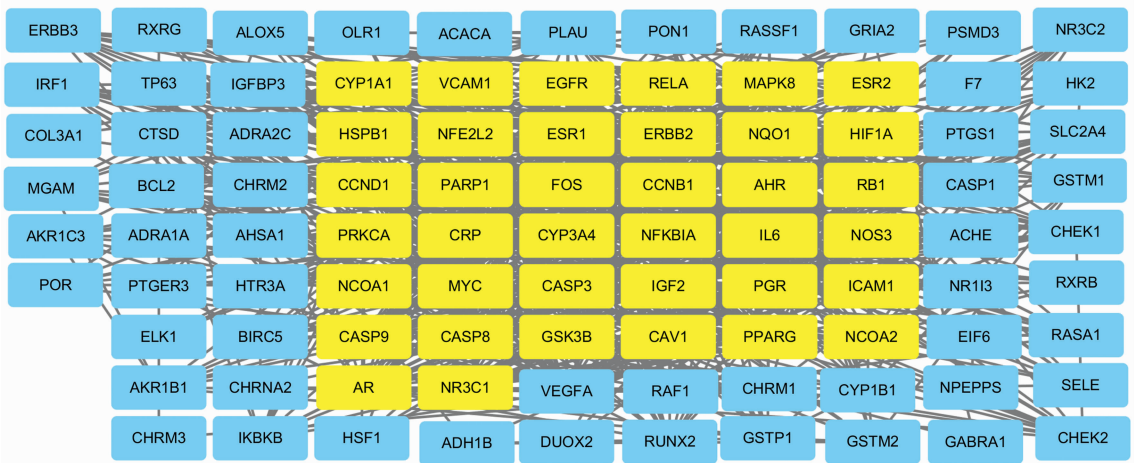
通过构建关键靶基因 PPI 网络, 得到 PPI 网络核心基因, 其中 IL-6, VEGFA, Caspase-3, MAPK8,



红色长方形为肺癌,粉色椭圆形为人参、黄芪,黄色三角形为人参、黄芪活性成分,绿色菱形为关键靶基因,灰色连线代表各节点间相互关系; A, B, C, D 分别代表 (3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10, 13-dimethyl-17-[(2*R*, 5*S*)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta [a] phenanthren-3-ol, 9, 10-dimethoxypterocarpan-3-*O*- β -*D*-glucoside, (6*aR*, 11*aR*)-9, 10-dimethoxy-6*a*, 11*a*-dihydro-6*H*-benzofurano [3, 2-*c*] chromen-3-ol, 1, 7-Dihydroxy-3, 9-dimethoxy pterocarpene

图 2 “药物-成分-靶点-疾病”网络

Fig. 2 "drug-ingredient-target-disease" network



黄色长方形为 PPI 网络的核心基因

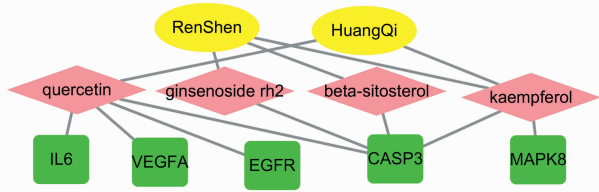
图 3 PPI 核心基因

Fig. 3 Core gene of PPI

EGFR 基因位于核心位置。IL-6 基因编码 IL-6 蛋白,有研究认为,血清 IL-6 水平与非小细胞肺癌分期具有相关性^[21]。VEGFA 基因编码 VEGF 蛋白, VEGF 与非小细胞肺癌局部转移以及预后相关^[22]。CASP3 基因编码 Caspase-3 蛋白,可促进细胞凋亡,在肺癌患者组织 Caspase-3 表达明显减弱^[23]。MAPK8 基因编码 MAPK8 蛋白,又名 c-Jun 氨基末端激酶 1 (JNK1),可以调控细胞凋亡和自噬,激活 JNK1/2 可抑制非小细胞肺癌发生发展^[24]。EGFR

是公认与肺癌发生密切的基因之一,表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 已广泛应用于 EGFR 突变非小细胞肺癌治疗。

核心基因的 GO 功能富集主要集中在核受体功能,转录因子活性、聚合酶 II 近 RNA 端启动子等转录调控相关功能,泛素化蛋白降解相关功能,细胞凋亡功能等。这些基本生物学过程和功能体现在人参-黄芪活性成分调节对应靶基因和具体通路过程中。关于 KEGG 通路富集,主要包括 PI3K/Akt,细



黄色椭圆形为黄芪和人参;红色菱形为活性成分;绿色长方形为前 5 位 PPI 核心基因

图 4 PPI 核心基因与活性成分、药物网络

Fig. 4 PPI core genes and ingredient and drug network

胞凋亡, TNF, p53 等信号通路。许多肿瘤包括肺癌, PI3K/Akt 通路处于激活状态, 激活下游信号抑制细胞凋亡, 获得性抵抗 EGFR-TKIs 的治疗^[25]。TNF- α 通过激活 TNF 信号通路促进肺癌细胞侵袭和转移^[26]。p53 是公认抑癌基因, p53 信号通路激活可抑制 A549 细胞增殖^[27], 促进 A549 细胞凋亡^[28]。

网络药理学基于已有中药活性成分数据库, 可能存在尚未发现或鉴定的人参、黄芪活性成分。已如前述, 人参皂苷 Rg₃, 黄芪多糖已证实具有抗肺癌

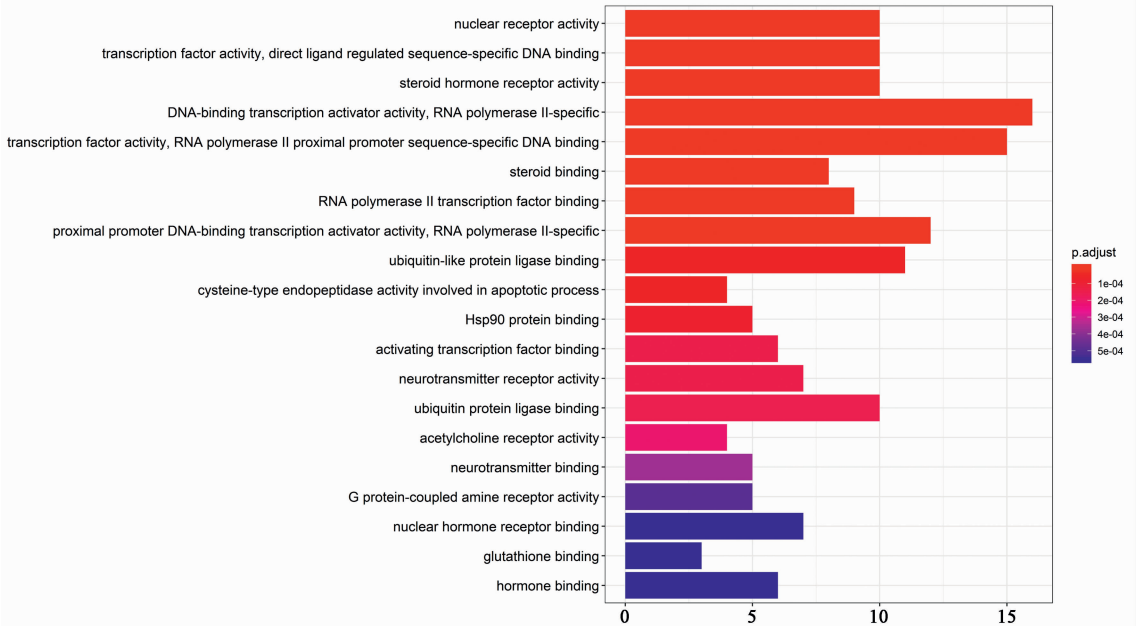


图 5 关键靶基因 GO 功能富集

Fig. 5 Key target genes GO function enrichment

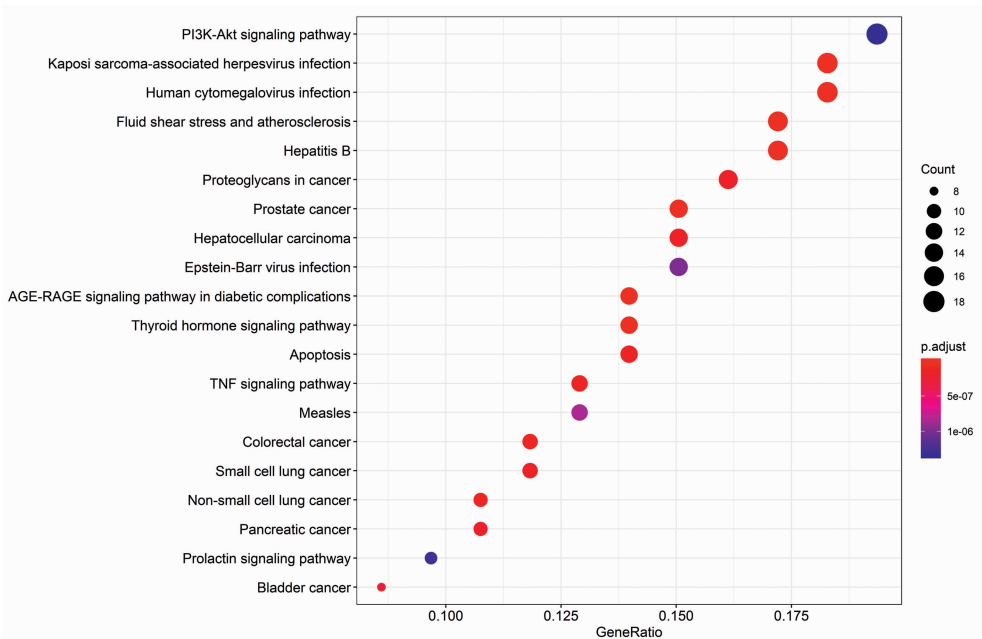


图 6 关键靶基因 KEGG 通路富集

Fig. 6 Key target genes KEGG pathway enrichment

作用,但两者未见于“药物-成分-靶点-疾病”网络中,说明网络药理学分析结果不够全面。基于网络药理学分析得到的活性成分与靶基因具有相关性,但不能明确活性成分对靶基因调控关系。一部分中药活性成分与靶基因相互作用是通过计算机模拟得出,仍需实验加以验证。

综上所述,基于网络药理学研究方法,通过构建“药物-成分-靶点-疾病”网络,从多成分、多靶点、多通路阐释人参-黄芪作为对药治疗肺癌的作用机制,发现活性成分 7-O-methylisomucronulatol,为后续深入研究提供一定参考。

[参考文献]

[1] Torre L A, Siegel R L, Jemal A. Lung cancer statistics [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 893: 1-19.

[2] HONG Q Y, WU G M, QIAN G S, et al. Prevention and management of lung cancer in China [J]. *Cancer*, 2015, 121(S17): 3080-3088.

[3] Baumann M, Appold S, Petersen C, et al. Dose and fractionation concepts in the primary radiotherapy of non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2001, 33 (Suppl 1): S35-S45.

[4] Lattuca-Truc M, Timsit J F, Levra M G, et al. Trends in response rate and survival in small-cell lung cancer patients between 1997 and 2017 [J]. *Lung Cancer*, 2019, 131: 122-127.

[5] 王莉新, 李明, 吴文斌. 基于数据挖掘方法研究中医治疗肺癌方药的用药规律 [J]. *数理医药学杂志*, 2018, 31(10): 1423-1426.

[6] 周儒兵, 周双容, 向永佳, 等. 人参皂苷 Rg₃ 通过调控 ROS 途径诱导人肺癌细胞 A549 凋亡 [J]. *中国药师*, 2018, 21(7): 1145-1150.

[7] 张文静, 俞春莺, 吴炉飞, 等. 二醇组人参皂苷抑制 Lewis 肺癌生长及 NF- κ B 相关基因的作用 [J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(1): 42-45.

[8] 王永清, 韩媛媛, 韩德兰, 等. 黄芪多糖联合顺铂对 Lewis 肺癌小鼠的抑瘤作用及其机制 [J]. *山东医药*, 2017, 57(44): 39-41.

[9] 刘小敏, 卢琳琳, 黄艳芳, 等. 黄芪水提取物抑制 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.

[10] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13.

[11] Rebhan M, Chalifa-Caspi V, Prilusky J, et al. GeneCards: a novel functional genomics compendium with automated data mining and query reformulation support [J]. *Bioinformatics*, 1998, 14(8): 656-664.

[12] Snel B, Lehmann G, Bork P, et al. String: a web-server to retrieve and display the repeatedly occurring neighbourhood of a gene [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(18): 3442-3444.

[13] 李华洋, 许婧, 那辉, 等. 槲皮素通过 STAT3 信号通路抑制肺癌 A549 细胞迁移和侵袭 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(3): 262-266.

[14] 王静, 袁媛, 彭佳, 等. 槲皮素通过 Stat3/Mcl-1 途径介导肺癌 PC9/GR 细胞凋亡的研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(12): 1782-1785.

[15] 仇炜, 赵娟, 吕雨虹, 等. 山柰酚诱导人小细胞肺癌 H446 细胞凋亡及机制 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(10): 1422-1425.

[16] 张敬, 史晓宇, 孟玮, 等. 山柰酚通过下调 ERR α 抑制非小细胞肺癌 A549 细胞的侵袭和迁移 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(12): 1230-1236.

[17] 李川, 杨熹, 胡俊波, 等. 异鼠李素抑制耐吉非替尼人肺癌细胞 PC9 增殖的研究 [J]. *医药导报*, 2012, 31(7): 831-834.

[18] 周玲玉, 徐彩, 王乐琴, 等. β -谷甾醇对人肺癌 A 549 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(7): 865-867.

[19] Keshamouni V G, HAN S, Roman J. Peroxisome proliferator-activated receptors in lung cancer [J]. *PPAR Res*, 2007, 2007: 1-10.

[20] 刘源, 王淑玲, 古兆森. AR, MMP-10 和 Bcl-2 在非小细胞肺癌中的表达 [J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(9): 972-974.

[21] 张林杰, 汪伟民, 庞玉瑛, 等. 白细胞介素-6 在非小细胞肺癌中的临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2002, 37(3): 198-199, 240.

[22] 孟凡亮, 陈亚新, 高建荣, 等. 血清 Ang-2、VEGF、PCDGF 在非小细胞肺癌中的诊断价值 [J]. *医学信息*, 2019, 32(15): 66-69.

[23] 赵阳, 李晓军, 隋昕, 等. PCNA 和 Caspase-3 在肺癌组织中的表达及意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(2): 154-156.

[24] LIU J, WANG T, Creighton C J, et al. JNK1/2 represses Lkb1-deficiency-induced lung squamous cell carcinoma progression [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2148.

[25] Fumarola C, Bonelli M A, Petronini P G, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 90(3): 197-207.

[26] ZHAO G, WANG Z, HUANG Y, et al. Effects of Benzoapyrene on migration and invasion of lung cancer cells functioning by TNF- α [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6492-6500.

[27] SU P, WANG F, QI B, et al. P53 Regulation-association long non-coding RNA (LncRNA PRAL) inhibits cell proliferation by regulation of P53 in human lung cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1751-1758.

[28] ZHANG Y, ZHU C, SUN B, et al. Integrated high throughput analysis identifies GSK3 as a crucial determinant of p53-mediated apoptosis in lung cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 1177-1191.

[责任编辑 孙丛丛]