

• 论 著 •

基于数据挖掘探究溪黄草药用成分及潜在抗癌的作用机制*

李小敏,张佳涵,梁宏轩,黄镇江,张振霞,郑玉忠,陈良辉,刘亚群[△]
(韩山师范学院生命科学与食品工程学院,广东 潮州 521041)

[摘 要] 目的 探讨溪黄草的药效成分及其潜在的抗肿瘤作用机制。方法 通过文献检索、BATMAN-TCM 数据库及 CancerHSP 数据库收集溪黄草的化学成分,利用化源网查询 CAS 号,通过 TCMSP 数据库和 SwissADME 在线平台筛选有效成分;运用 SwissTargetPrediction 在线平台预测各有效成分的靶点,通过 Metascape 数据库对靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析,通过在线作图平台微生信将结果可视化。通过 STRING 平台获取蛋白互相作用网络并筛选关键靶点,通过 NIMNT 数据库进行关键靶标的适应证预测,采用网络绘图软件 Cytoscape3.9.1 构建“药物-核心靶标-疾病”互作网络。结果 共筛选到 5,6,3',4'-四羟基-7-甲氧基黄酮、铁锈醇、山柰酚和杜鹃黄素等 10 个有效成分,这些成分作用于 212 个靶点,其中 SRC、PIK3R1、PIK3CA、AKT1、ESR1、CDK1 和 EGFR 等为核心靶点。GO 富集分析得到生物过程条目 5 310 条,细胞组成条目 524 条,分子功能条目 981 条;KEGG 通路富集筛选获得 260 条信号通路,参与癌症通路、磷酸酶 D 信号通路和 cGMP-PKGX 信号通路等多条通路。结论 溪黄草抗癌活性是多成分、多靶点、多通路的作用结果,为临床合理使用中草药辅助治疗癌症提供了一定的科学理论依据。

[关键词] 溪黄草; 网络药理学; 靶点; 信号通路; 癌症
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.006 中图法分类号:R285
文章编号:1009-5519(2024)06-0930-06 文献标识码:A

Research on the medicinal components and potential anticancer
mechanism of Herba Isodi Lophanthoidis based on data mining*

LI Xiaomin,ZHANG Jiahuan,LIANG Hongxuan,HUANG Zhenjiang,ZHANG Zhenxia,
ZHENG Yuzhong,CHEN Lianghui,LIU Yaqun[△]
(School of Life Science and Food Engineering,Hanshan Normal University,
Chaozhou,Guangdong 521041,China)

[Abstract] Objective To explore the medicinal components of Herba Isodi Lophanthoidis and its potential anticancer mechanism based on network pharmacology research methods. Methods The chemical components of Herba Isodi Lophanthoidis were collected by literature search,BATMAN-TCM and CancerHSP database,the CAS number was checked by using Chemical Source website,and the active components were screened by TCMSP database and SwissADME online platform. The targets of each active component were predicted by using SwissTargetPrediction online platform. Metascape database was used for GO and KEGG analysis and the online mapping platform Bioinformatics visualized the results. The STRING platform was used to obtain protein-protein interaction networks and screen key targets,the NIMNT database was used to predict the indications of the key targets. The Cytoscape3.9.1 was used to construct “drug-core target-disease” interaction networks. Results A total of 10 active components,including 5,6,3',4'-tetrahydroxy-7-methoxyflavone,ferruginol,kaempferol and azaleatin,were screened and they acted on 212 targets. Among them,SRC,PIK3R1,PIK3CA,AKT1,ESR1,CDK1 and EGFR were the core targets.GO functional enrichment analysis obtained 5 310 entries for biological processes,524 entries for cell composition and 981 entries for molecular functions. A total of 260 signaling pathways were captured from KEGG pathway enrichment screening,which were related to cancer,phosphatase D and cGMP-PKGX signaling pathways,etc. Conclusion The anticancer activity of Herba Isodi Lophanthoidis is the result of the combined action of multi-component,multi-target and multi-pathway,which provides a scientific theoretical basis for the rational clinical use of Chinese herbal medicine in adjuvant treatment of cancer.

[Key words] Herba Isodi Lophanthoidis; Network pharmacology; Target; Signaling pathway; Cancer

* 基金项目:广东省粤东药食资源功能物质与治未病研究重点实验室(2021B1212040015);韩山师范学院 2023 年度(第三批)教授启动项目(QD2023312);潮州市第三批科技计划自筹经费项目(2023ZC24)。

作者简介:李小敏(2002—),本科,主要从事分子生物学方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:liuyaquin19900921@126.com。

溪黄草(*Herba Isodi Lophanthoidis*)为唇形科植物线纹香茶菜的干燥全草。线纹香茶草 2 个变种:凤血草(狭基香茶菜)和纤花香茶菜,同属植物溪黄草,在一些地区也作溪黄草使用^[1]。溪黄草具有很高的药用价值,常被用于治疗急性黄疸型肝炎、急性胆囊炎、痢疾、肠炎、癃闭、跌打瘀痛等病症。现代药理学研究中溪黄草具有抗炎、抗肿瘤、抑菌、增强免疫力的作用,且具有较强的抗氧化能力。通过对溪黄草化学成分分析发现,溪黄草还具备预防癌症发生的作用。其中溪黄草甲素是目前发现的对人类宫颈癌 Hela 细胞增殖具有极其明显抑制作用的成分^[2]。对溪黄草化学成分进一步研究发现,其除对人宫颈癌细胞有着明显抑制作用外,还对消化癌、膀胱癌、消化道疾病等具有明显抑制作用^[3]。

本研究利用多个大数据分析平台对溪黄草的有效成分进行筛选分析,结合相关数据库的疾病信息,得出溪黄草作用于癌症的靶点及机制,构建“药物-靶标-疾病”网络,为后续溪黄草辅助治疗癌症的作用机制提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 溪黄草成分的筛选 通过中国知网(<http://www.cnki.net/>)检索关键词“溪黄草”,并结合 BAT-MAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)和 CancerHSP 数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/CancerHSP.php>)收集整理溪黄草化学成分,成分名称键入化源网(<https://www.chemsrc.com/casindex/>)查询 CAS 号,运用 TCMSP 数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/>)以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 为条件,检索活性化学成分;在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中检索各成分的 CAS 号,下载其 2D 结构并保存为 SDF 格式。上传至 SwissADME 在线平台(<http://www.swissadme.ch/>)进行再次筛选,设定条件:胃肠道吸收为“high”,5 种 DL(lipinski,ghose,veber,egan,muegg)预测结果有 2 个及以上为“yes”,生物利用度预测值≥0.50。

1.2 有效成分作用靶点的收集与整理 采用 SwissTargetPrediction 在线平台(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),限定物种为“homo sapiens”,进行靶点预测。删除可能性为“0”的靶点,去重后得到溪黄草有效成分的作用靶点。

1.3 靶标基因的 GO 和 KEGG 富集分析 运用 Metascape 数据库(<http://metascape.org/>),限定物种为“homo sapiens”,对溪黄草治疗疾病的潜在靶点进行 GO 与 KEGG 富集分析,用以说明相关靶点在基因功能和信号通路中的作用。GO 富集分析主要包括生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组成(CC)。通过在线作图平台微生信(<http://bioinformatics.com.cn/>)对富集分析结果进行可视化处理。

1.4 蛋白质相互作用(PPI)网络构建 采用 STRING 平台(<https://cn.string-db.org/>, Version

11.5),限定物种为“homo sapiens”,最低相互作用评分设置为最高置信度(highest confidence=0.900),隐藏离散靶点,其余参数保持默认设置,得到溪黄草潜在作用靶点的 PPI 网络图。以 node degrees 最高的 16 个靶点基因为核心靶点。

1.5 “药物-靶标-疾病”网络构建 运用 NIMNT 数据库(<http://www.idrug.net.cn/NIMNT/>)对度值大于 0 的靶标基因进行分析,预测该药可能的适应证。预测结果根据 $q < 0.001$ 进行筛选,并按从小到大排序。取前 30 个疾病与对应的核心靶点通过 Cytoscape3.9.1 构建“药物-核心靶标-疾病”网络,进一步利用 CytoHubba 插件、Network Analyzer 插件分析网络,设置节点大小与颜色反映度值大小,使其相互作用结果可视化。

2 结果

2.1 溪黄草的化学成分 通过大量文献^[4-22]的查阅与各中药成分数据库平台检索构建溪黄草的化学成分库。通过化源网对成分名称进行检索,初步获得化学成分 270 个,主要包括萜类共 52 个,挥发油类 35 个,酚酸类 33 个,甾醇类 30 个,醛类 23 个,酯类 22 个,酮类 21 个。

2.2 活性药用成分筛选 通过 TCMSP 平台以 OB ≥ 30%,DL ≥ 0.18 为条件进行筛选。通过 SwissADME 平台进行毒药动力学分析,以肠胃吸收度为“high”及 DL 类别中有 2 个以上的“yes”为筛选条件,最终获得符合药用条件的活性成分共 10 个,分别为 5,6,3',4'-四羟基-7-甲氧基黄酮、铁锈醇、山柰酚、杜鹃黄素、槲皮素、槲皮素-3,3'-二甲醚、蓟黄素、木犀草素、松属素、异鼠李素,见表 1。

2.3 溪黄草靶标 GO 和 KEGG 富集分析 通过 SwissTargetPrediction 数据库进行靶点预测,结果去重后共得到靶点基因 212 个。使用 Metascape 数据库对靶点基因进行 KEGG 和 GO 富集分析,GO 富集分析共得到 BP 5 310 条,CC 524 条,MF 981 条。结果显示,这些蛋白在 BP 中参与了蛋白质磷酸化、激素反应、细胞对有机环化合物反应、激酶活性调节、运输调节、GPCR 发信号等过程。在 CC 上与转移酶复合物/转移含磷基因、树突、膜筏、胞质核周区、中心体、受体复合物等有关。在 MF 上主要与蛋白激酶活性、碳酸盐脱水酶活性、核受体活性、激酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、氧化还原酶活性等相关(图 1)。上述溪黄草活性成分的 GO 基因注释功能均与抗癌相关,如 BP 的蛋白质磷酸化几乎参与了细胞所有的生命过程,若其磷酸化位点发生突变时,可能导致恶性肿瘤的发生和发展^[23]。

KEGG 通路富集分析共得到 260 条信号通路,推测溪黄草可能参与癌症的通路、氮代谢、神经活性配体-受体相互作用、磷脂酶 D 信号通路、孕酮介导的卵母细胞成熟、化学致癌-活性氧物种等相关信号通路(图 1),上述通路与癌症、阿尔茨海默病存在联系,癌症通路中 STAT3 起核心作用,主要通过蛋白质磷酸

化作用,与激酶结合,抑制树突状细胞的成熟^[24]。氮代谢通路的衰减与癌细胞增殖有关,其中氨基酸和核苷酸中的氮会促进癌细胞生长^[25-26]。而神经活性配体-受体相互作用通路可能与肺腺癌有联系。磷脂酶

D 信号通路中质膜上磷脂酶 D 活性的降低,从而影响免疫细胞的囊泡运输^[27]。孕酮介导的卵母细胞成熟通路是由黄酮类物质介导的卵母细胞成熟,与卵巢癌密切相关^[28]。

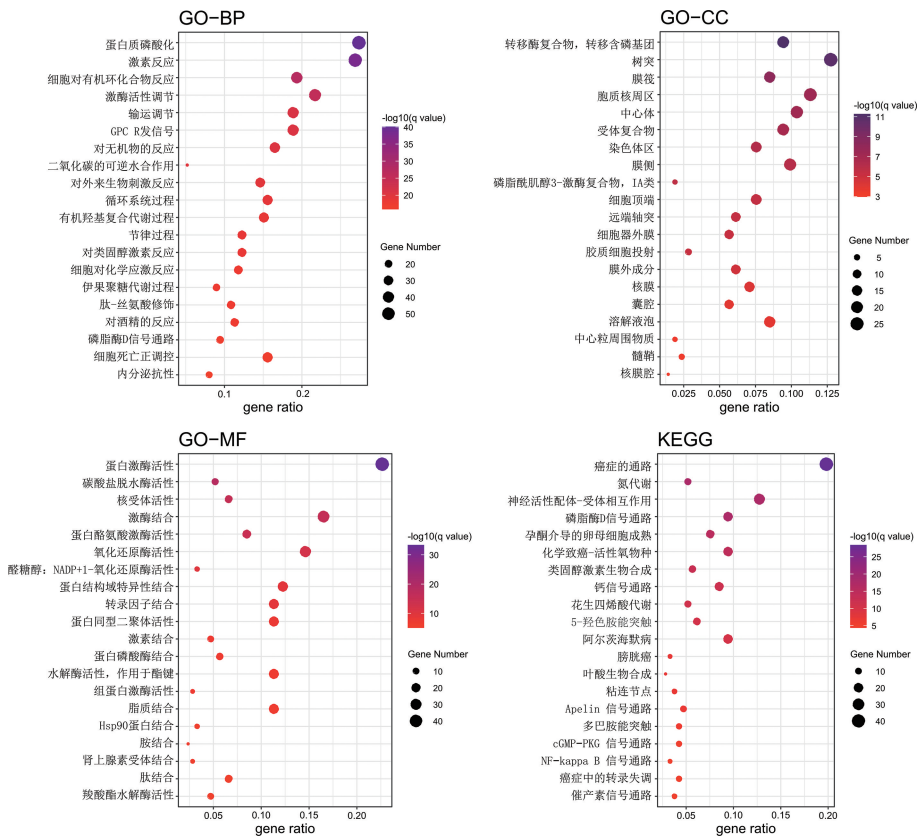


图 1 溪黄草靶点 GO 和 KEGG 富集气泡图

表 1 溪黄草的有效活性药用成分				
有效活性药用成分	CAS 号	OB(%)	DL	MOL ID
5,6,3',4'-四羟基-7-甲氧基黄酮	22384-63-0	34.02	0.31	MOL009847
铁锈醇	514-62-5	36.07	0.25	MOL007107
山柰酚	520-18-3	41.88	0.24	MOL000422
杜鹃黄素	529-51-1	54.28	0.30	MOL004093
槲皮素	117-39-5	46.43	0.28	MOL000098
槲皮素-3,3'-二甲醚	4382-17-6	46.45	0.33	MOL004961
蒽黄素	6601-62-3	30.35	0.30	MOL007274
木犀草素	491-70-3	36.16	0.25	MOL000006
松属素	68745-38-0	46.08	0.18	MOL000246
异鼠李素	480-19-3	49.60	0.31	MOL000354

2.4 溪黄草靶标 PPI 网络构建 将 212 个溪黄草的靶点基因导入 STRING 数据库,去除游离节点,最小互相体用阈值选择为“highest confidence = 0.900”,其余为默认值,得到 PPI 网络图(图 2)。去除度值为 0 的节点后得到 148 个靶点。其中度值较高的 16 个核心靶点为 SRC、PIK3R1、PIK3CA、AKT1、ESR1、CDK1、EGFR、CCNB2、CCNB1、VEGFA、AR、CDK5、FYN、AKR1C3、CDC25A、CDK2。见图 2。

上述核心靶标基因中,PIK3R1 基因参与抑癌作用,使肿瘤患者获得 PIK3R1 基因的表达产物,可望

通过调节 PI3K 信号转导通路的作用而显著减弱乳腺肿瘤细胞的侵袭能力。此外,PIK3R1 多态性还与子宫内膜癌和膀胱癌的生存有关^[29-30]。SRC 可在外部信号转导入细胞时瞬间激活并使下游信号转导分子被磷酸化,通过信号传导最终影响细胞的黏附和侵袭能力。在乳腺癌、肺癌等肿瘤组织中,SRC 处于异常活化状态^[31]。PIK3CA 基因已被证实为卵巢癌、乳腺癌等多种肿瘤的癌基因^[32]。AKT1 基因在调节肿瘤血管生成和癌症转移方面起关键作用^[33]。ESR1 基因中内含子多态性与乳腺癌风险增加有关,其表达失调可能参与细胞癌的发生和发展过程^[34-35]。CDK1、CCNB1 和 CCNB2 是潜在的预后生物标志物,与肝细胞癌(HCC)中免疫细胞的浸润有关,是 HCC 的潜在治疗靶点^[36]。AR 在三阴性乳腺癌(TNBC)癌变中起作用,可能是通过 EGFR 和 PI3K-AKT 信号通路完成的^[37]。VEGFA 几乎在所有的恶性肿瘤中起重要作用,且不仅在肿瘤血管生成中起重要作用,还能参与肿瘤免疫反应^[38]。CDK5 参与肿瘤生物学行为,包括致癌作用及抑癌作用,其高表达和信号传导的超激活已在乳腺癌、卵巢癌等多种癌症中有报道。CDK5 作为癌基因促进细胞增殖、迁移和侵袭^[39-41]。FYN 在前列腺癌中的调节特别上调和在多种癌症中起促

进作用^[42]。AKR1C3 表达的上调或下调发生在激素依赖性和激素非依赖性肿瘤中,其在 PI3K-AKT、MAPK、ERK、IGF-1/AKT 和 PTEN/AKT 等信号通路中发挥作用^[43]。CDC25A 的过度表达在肿瘤中表现出原癌基因的特性,逐渐成为抗癌药物中具有价值的分子靶标^[44]。CDK2 则与肝癌的发生和发展密切相关^[45]。综上所述,以上靶点均与癌症有关,提示这些靶点可能是溪黄草治疗癌症的核心靶点。

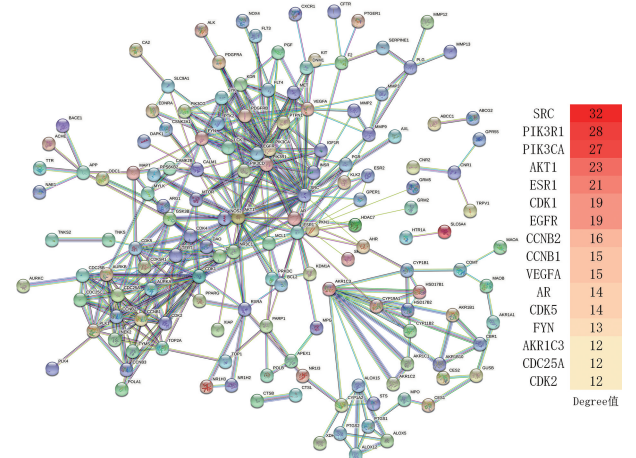


图 2 溪黄草活性成分交集靶点 PPI 网络图

2.5 溪黄草适应证预测及“溪黄草-靶点-疾病”网络构建 将 2.4 得到的 148 个靶点导入 NIMNT 数据库,进行适应证分析,根据 $q < 0.001$ 对结果进行筛选

并按由小到大排序,得到 306 个可能适应证,排在前 30 位的可能适应证见图 3,主要包括乳腺癌、女性生殖器官癌、细胞型良性肿瘤、男性生殖器官癌、前列腺癌等。将前 30 个适应证和对应的核心靶点导入 Cytoscape3.9.1 软件构建“溪黄草-核心靶点-疾病”网络图,见图 4。根据度值调整节点的大小和颜色,度值越大节点显示越大,颜色越深。结果显示溪黄草可能的核心靶标为 VEGFA、EGFR、AKT1 等,主要与男性生殖器官癌症、前列腺癌及肾癌等泌尿及男性生殖系统癌症有关。

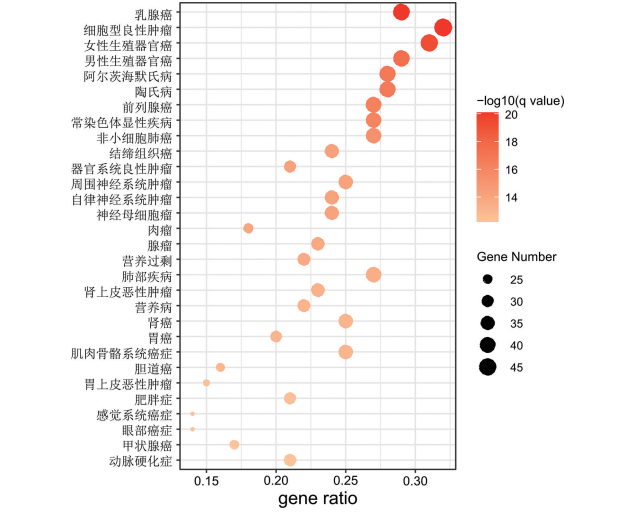


图 3 溪黄草适应证预测

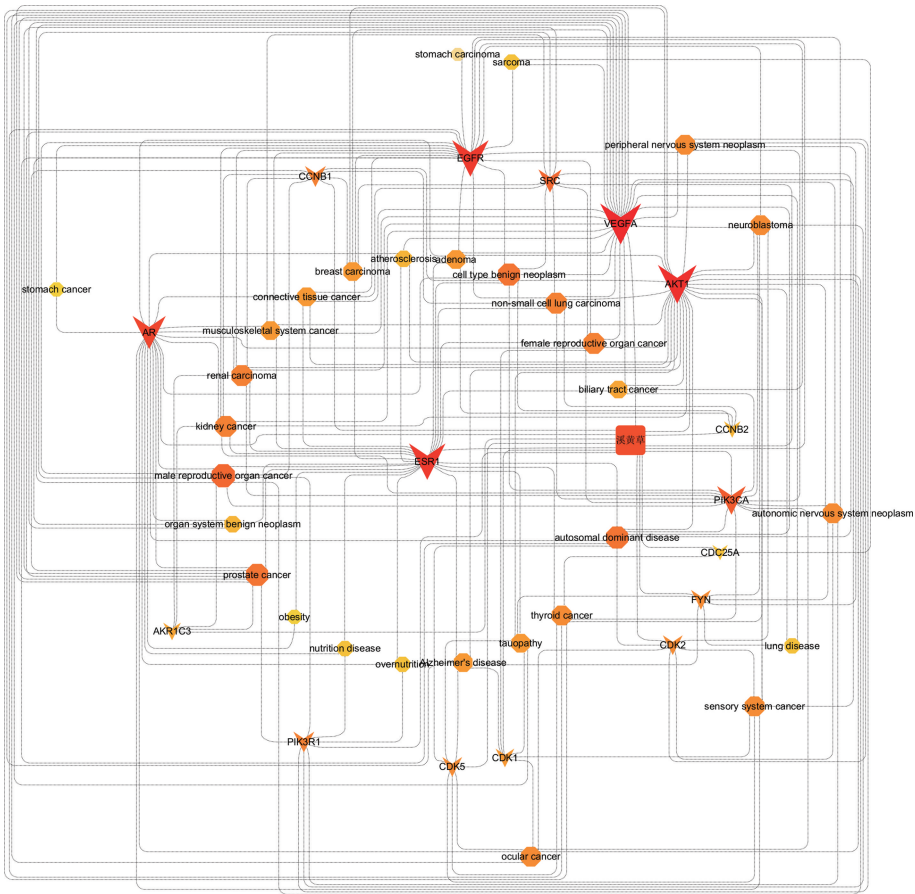


图 4 “溪黄草-核心靶点-疾病”网络图

3 讨 论

溪黄草为我国民间常见饮用草药茶,传统中医理论指出其味苦性寒,具有清热、利湿、退黄等功效。现代药理学研究中提出溪黄草具有预防癌症发生的作用,但其作用机制和物质不详,限制了其在临床中的应用。为了进一步明确溪黄草的功效,本研究利用网络药理学能为中药预测提供科学技术和理论的作用,同时也探讨了溪黄草对癌症的干预和治疗的作用机制,为临床合理使用本药物治疗癌症提供了一定程度的科学理论依据。据相关研究表明,ESR1 可能是表观遗传学方法诊断或治疗卵巢癌的潜在靶点及评估卵巢癌预后的潜在标志物^[46]。CDK1 是 miR-143-3p 和 miR-495-3p 的共同靶基因,CDK1 在宫颈癌组织和细胞中出现过表达,而 miR-495-3p 和 miR-143-3p 的表达则出现下调。CDK1 沉默会抑制宫颈癌细胞的活力,促进细胞凋亡^[47]。PI3K 的 I 类成分,如催化部分 PIK3CA 和调节部分 PIK3R1 等与宫颈癌的肿瘤发生有关。PIK3CA 在宫颈癌中表达为 35%,在宫颈癌鳞状细胞癌中表达为 38%,在宫颈腺癌中表达为 39%^[48]。PIK3CA 和 PIK3R1 的突变与子宫内膜癌发生有关,93% 的子宫内膜样肿瘤有突变,并表明有使用 PI3K/AKT 通路抑制剂进行靶向治疗的可能性^[49]。此外,PIK3R1 突变还与转移性前列腺癌有直接关联,且 PIK3R1 是调节胰岛素介导葡萄糖摄取的 PI3K 途径主要的参与者,其促进了癌细胞的生长,因此 PIK3R1 的突变可能成为多种癌症类型的致癌驱动因素^[50]。本研究分析提示,ESR1、CDK1、PIK3CA 和 PIK3R1 等均为溪黄草化学成分作用的核心靶点,预示着溪黄草中的某些化学成分可能通过调节 ESR1 和 CDK1 的活性,分别干扰与之相关的信号通路,以此抑制卵巢癌及宫颈癌的发展。而 PIK3CA 基因编码 PI3K α 亚单位的蛋白和 PIK3R1 基因编码 PI3K 调节亚单位的蛋白,其突变通常导致 PI3K-AKT 信号通路异常激活,促进肿瘤细胞的增殖和生存。即表明溪黄草有关成分可能通过调节 PIK3CA 和 PIK3R1 的表达水平来调节 PI3K-AKT 信号通路的活性,并以此抑制宫颈癌、子宫内膜癌及前列腺癌细胞的增殖和迁移。综上可推测溪黄草可能在泌尿及生殖系统肿瘤治疗方面具有一定的应用潜力,但由于中药有效成分及作用靶点的筛选可能存在误差,以及通过对溪黄草成分进行系统检索和分析,可以看到在众多成分中,其有效药用成分种类甚少,其成分种类相关性、生物可及性和生物利用度需要后期重点关注及研究。因此,本研究并不能阐述溪黄草治疗癌症的完整机制,仍需要进一步的实验验证与技术支持来展开深入的探究。

综上所述,通过网络药理的研究可以发现溪黄草主要有效成分有 5,6,3',4'-四羟基-7-甲氧基黄酮、铁锈醇、山柰酚和杜鹃黄素等。并且每个有效成分都作用于多个靶点,GO 和 KEGG 富集分析结果提示溪黄草可能与治疗癌症有关。通过对溪黄草潜在作用靶

点 PPI 网络分析及筛选,得到溪黄草核心靶点有 SRC、PIK3R1、PIK3CA、AKT1、ESR1、CDK1 和 EGFR 等。这些靶点在癌症的发生发展过程中起着重要重用。核心靶点度值较高,说明这些靶点与活性成分之间联系极为密切,靶点之间也存在相互作用关系。同一靶点还能影响不同的 BP 和信号通路,起到不同的作用,共同起到治疗癌症的作用,体现溪黄草治疗癌症多药物活性成分、多交集靶点、多治疗通路的作用机制。此外,进一步聚焦核心靶点,本研究初步预测溪黄草可能与抗泌尿及男性生殖系统肿瘤疾病更为紧密。

参考文献

- [1] 谢兴亮,盛艳梅. 溪黄草的研究进展[J]. 医药导报,2011,30(4):494-497.
- [2] 孙礼芹,李光霞,王瑞,等. 溪黄草甲素对脂多糖诱导的炎症反应的作用及机制研究[J]. 中草药,2021,52(15):4561-4568.
- [3] 蔡幸婷,任博文,李达谅. 溪黄草的化学成分和药理作用研究进展[J]. 福建轻纺,2022(7):1-7.
- [4] 师亦洁. 滨蒿内酯国家一级标准物质的研制和纤花线纹香茶菜的化学成分研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2019.
- [5] 龚建平,刘盼盼,徐云龙,等. 不同产地溪黄草中酚酸类成分测定和主成分分析[J]. 现代药物与临床,2019,34(7):1956-1959.
- [6] 张婉君,樊东升,钱广涛,等. 冬凌草、溪黄草无公害栽培技术探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20(11):2067-2074.
- [7] 孙礼芹,钱菲,李医明,等. 多基源溪黄草的化学成分和药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2020,34(6):88-98.
- [8] 陈紫莹,张传平,李俊伟,等. 广东地产药材溪黄草三种基源植物不同成分的比较[J]. 海峡药学,2021,33(3):45-49.
- [9] 解伟伟. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 技术溪黄草化学成分分析及冬凌草乙素体内外代谢研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2018.
- [10] 邱佳佳,刘军民,詹若挺,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和 UPLC-DAD 的不同品种溪黄草主要化学成分分析[J]. 中国中药杂志,2022,47(13):3539-3547.
- [11] 钟景斌,刘文彬,王晖. 基于网络药理学探讨溪黄草黄酮类成分对酒精性肝病的作用机制[J]. 天然产物研究与开发,2021,33(4):667-675.
- [12] 刘文彬,钟景斌,王晖. 基于网络药理学探讨溪黄草治疗酒精性肝损伤的作用机制[J]. 食品工业科技,2022,43(6):9-17.
- [13] 李汉章,蔡时可,张繁,等. 南药溪黄草应用现状研究进展[J]. 亚热带农业研究,2020,16(2):138-142.

- [14] 刘方乐,林朝展,祝晨蓀. 南药溪黄草中二萜类成分的保肝活性及构效关系研究[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(12):1409-1415.
- [15] 周文婷,谢海辉. 溪黄草的苯丙素、大柱香波龙烷、生物碱和烷基糖苷类成分[J]. 热带亚热带植物学报,2018,26(2):185-190.
- [16] 冯传平. 溪黄草水溶性总黄酮对人肝癌裸鼠移植瘤抑制及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
- [17] 马鹏文,师庆媛,朱昱澜,等. 溪黄草药材质量标准研究[J]. 西部中医药,2021,34(7):51-54.
- [18] 胡娟娟. 溪黄草中对映:贝壳杉烷型二萜化合物的分离鉴定及其抗肝纤维化研究[D]. 广州:广州中医药大学,2021.
- [19] 王清,曹雨诞,陈佩东. 溪黄草中迷迭香酸的含量测定研究[J]. 安徽医药,2020,24(6):1098-1101.
- [20] 陈文飞,陈晨,夏凡,等. 纤花线纹香茶菜化学成分的研究[J]. 云南中医学院学报,2017,40(2):76-80.
- [21] 黄韬,吴冲,陈德金,等. 一测多评法测定溪黄草中 5 个二萜类成分的含量[J]. 中药材,2019,42(2):344-347.
- [22] 龚先玲,何银妹,陈志红,等. 正交试验法优选超声提取溪黄草中齐墩果酸的工艺研究[J]. 天津药学,2018,30(4):1-4.
- [23] LIU X R, ZHANG Y P, WANG Y J, et al. Protein phosphorylation in cancer: Role of nitric oxide signaling pathway [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (7): 1009.
- [24] ZOU S L, TONG Q Y, LIU B W, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):145.
- [25] HOSIOS A M, HECHT V C, DANAI L V, et al. Amino acids rather than glucose account for the majority of cell mass in proliferating mammalian cells[J]. *Dev Cell*, 2016, 36(5):540-549.
- [26] JANG C, CHEN L, RABINOWITZ J D. Metabolomics and isotope tracing[J]. *Cell*, 2018, 173(4):822-837.
- [27] ZHU M H, FOREMAN D P, O'BRIEN S A, et al. Phospholipase D in TCR-mediated signaling and T cell activation[J]. *J Immunol*, 2018, 200(6):2165-2173.
- [28] FENG H, GU Z Y, LI Q, et al. Identification of significant genes with poor prognosis in ovarian cancer via bioinformatical analysis [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1):35.
- [29] 布沙热穆·斯迪克. PIK3R1、HIF-1 α 基因多态性与煤工尘肺相关临床指标的相关性分析[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2021.
- [30] 郑建清,廖小文,苏菁菁,等. PIK3 R1 基因对乳腺癌侵袭转移及预后的影响机制初探[J]. 吉林医学,2019,40(12):2765-2766.
- [31] 王道鑫,刘亚明,赵婉晨,等. SRC 激酶抑制剂 PP2 通过上调 Cx43 蛋白表达降低肺癌 A549 细胞的侵袭和转移[J]. 南方医科大学学报,2019,39(7):797-803.
- [32] 游兴文,王秀琴,王艳虹,等. PIK3CA 基因沉默对宫颈癌生物学特性影响及机制[J]. 青岛大学学报(医学版),2021,57(6):879-885.
- [33] ALWHAIBI A, VERMA A, ADIL M S, et al. The unconventional role of AKT1 in the advanced cancers and in diabetes-promoted carcinogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 145:104270.
- [34] KARSONO R, HARYONO S J, KARSONO B, et al. ESR1 PvuII polymorphism: From risk factor to prognostic and predictive factor of the success of primary systemic therapy in advanced breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1348.
- [35] 韩潇文. ESR1 和 ACOX2 在肝细胞癌中的表达及其意义[D]. 合肥:安徽医科大学,2021.
- [36] ZOU Y P, RUAN S Y, JIN L, et al. CDK1, CCNB1, and CCNB2 are prognostic biomarkers and correlated with immune infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e925289.
- [37] 金玉,王艳辉,杨乐欣,等. 953 例乳腺癌患者 CK5/6、EGFR 和 AR 的表达与临床病理分析[J]. 天津医科大学学报,2022,28(1):85-90.
- [38] 甘新天,李哲宏,金宇. VEGFA、Ang-2 在肿瘤生长及转移中作用的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2022,35(2):194-201.
- [39] CHU Q Y, WANG L Y, ZHANG J, et al. CDK5 positively regulates Notch1 signaling in pancreatic cancer cells by phosphorylation[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(11):3689-3699.
- [40] GAO G B, SUN Y, FANG R D, et al. Post-translational modifications of CDK5 and their biological roles in cancer [J]. *Mol Biomed*, 2021, 2(1):22.
- [41] 曹龙龙,谢建伟,李平,等. 基于生物信息学分析细胞周期蛋白依赖蛋白激酶 5 表达与胃癌免疫浸润细胞的相关性[J]. 癌症进展,2021,19(2):129-133.
- [42] 刘冰雪. FYN 的泛癌分析与 FYN 低表达通过 AKT/mTOR 抑制 Daudi 细胞的增殖[D]. 衡阳:南华大学,2021.
- [43] XIAO X Z, LIN L Y, ZHUANG M K, et al. Roles of AKR1C3 in malignancy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(9):1052-1054. (下转第 940 页)

[9] JUSAKUL A, KHUNTIKEO N, HAIGH W G, et al. Identification of biliary bile acids in patients with benign biliary diseases, hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13 Suppl: 77-82.

[10] SONG W S, PARK H M, HA J M, et al. Discovery of glycocholic acid and taurochenodeoxycholic acid as phenotypic biomarkers in cholangiocarcinoma [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):11088.

[11] BERNSTEIN H, BERNSTEIN C, PAYNE C M, et al. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(27):3329-3340.

[12] LOZANO E, SANCHEZ-VICENTE L, MONTE M J, et al. Cocarcinogenic effects of intrahepatic bile acid accumulation in cholangiocarcinoma development[J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(1):91-100.

[13] FENG H Y, CHEN Y C. Role of bile acids in carcinogenesis of pancreatic cancer: An old topic with new perspective[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(33):7463-7477.

[14] YU S Y, SHAO X Y, ZHOU Y Q, et al. Bidirectional regulation of bile acid on colorectal cancer through bile acid-gut microbiota interaction[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(10):10994-11003.

[15] KIM S G, KIM B K, KIM K, et al. Bile acid nuclear receptor farnesoid X receptor: Therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2016, 31(4):500-504.

[16] TANG R Q, WEI Y R, LI Y M, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy[J]. Gut, 2018, 67(3):534-541.

[17] LIU R P, ZHAO R P, ZHOU X Q, et al. Conjugated bile acids promote cholangiocarcinoma cell invasive growth through activation of sphingosine 1-phosphate receptor 2[J]. Hepatology, 2014, 60(3):908-918.

[18] WANG Y Q, AOKI H, YANG J, et al. The role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in bile-acid-induced cholangiocyte proliferation and cholestasis-induced liver injury in mice [J]. Hepatology, 2017, 65(6):2005-2018.

[19] DAI J Q, WANG H X, SHI Y H, et al. Impact of bile acids on the growth of human cholangiocarcinoma via FXR[J]. J Hematol Oncol, 2011, 4:41.

[20] ALPINI G, KANNO N, PHINIZY J L, et al. Tauroursodeoxycholate inhibits human cholangiocarcinoma growth via Ca^{2+} , PKC , and mapk-dependent pathways [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 286(6):G973-G982.

[21] DAI J Q, WANG H X, DONG Y, et al. Bile acids affect the growth of human cholangiocarcinoma via NF- κ B pathway[J]. Cancer Invest, 2013, 31(2):111-120.

[22] ALPINI G, UENO Y, GLASER S S, et al. Bile acid feeding increased proliferative activity and apical bile acid transporter expression in both small and large rat cholangiocytes[J]. Hepatology, 2001, 34(5):868-876.

(收稿日期:2023-06-25 修回日期:2023-11-26)

(上接第 935 页)

[44] 唐艳萍, 曹骥. CDC25A 与肿瘤的研究进展[J]. 癌症进展, 2018, 16(15):1815-1819.

[45] 苏文文, 许晓义, 高山, 等. 肝细胞癌组织中调控 CDK2 基因的靶 miRNA 的表达[J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(1):11-15.

[46] GONG G H, LIN T, YUAN Y S. Integrated analysis of gene expression and DNA methylation profiles in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1):30.

[47] TANG J, PAN H, WANG W, et al. MiR-495-3p and miR-143-3p co-target CDK1 to inhibit the development of cervical cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(11):2323-2334.

[48] SUN G J, ZHANG Q, LIU Y, et al. Role of phosphatidylinositol 3-Kinase and its catalytic unit PIK3CA in cervical cancer: A mini-review[J]. Appl Bionics Biomech, 2022, 2022:6904769.

[49] KANDOTH C, SCHULTZ N, CHERNIACK A D, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [J]. Nature, 2013, 497(7447):67-73.

[50] LIU Y N, WANG D, LI Z J, et al. Pan-cancer analysis on the role of PIK3R1 and PIK3R2 in human tumors[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):5924.

(收稿日期:2023-07-10 修回日期:2023-12-24)