

• 方药研究 •

基于网络药理学及分子对接探讨雷公藤治疗肝癌的作用机制^{*}

朱文豪¹, 周 青², 童东昌¹, 张 振¹, 郭垠梅¹, 宁迪敏¹,
黄 振¹, 郑 飘¹, 田雪飞^{1△}

(1. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要: **目的** 运用网络药理学方法及分子对接技术对雷公藤治疗肝癌的主要活性成分及其潜在作用机制进行探讨。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选雷公藤主要活性成分及其预测靶点;在 DrugBank、GeneCards、OMIM、TTD 数据库中筛选肝癌相关靶点;通过 R 语言软件映射得到雷公藤治疗肝癌靶点,并绘制韦恩图;在 STRING 网站构建治疗靶点 PPI 网络图;应用 Cytoscape 软件构建“雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”互作网络图;通过 R 语言软件对治疗靶点进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析;应用 PubChem、RCSB PDB 数据库, AutoDock、PyMOL 软件对药物潜在活性成分与关键靶点进行分子对接。**结果** 共筛选出活性成分 51 个和潜在治疗靶点 120 个,靶点主要涉及酰胺结合、肽结合、DNA 结合转录因子结合等生物学过程,并主要富集于卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、流体剪切应力和动脉粥样硬化等信号通路中。分子对接验证显示对接得分大于-5kcal/mol 占 100%,即所有靶点与成分的结合活性较好。**结论** 通过网络药理学方法及分子对接技术证实了雷公藤多成分、多靶点、多途径的作用特点,预测了雷公藤治疗肝癌的潜在作用机制,为后续进一步开发和应用提供理论依据。

关键词: 肝癌;雷公藤;网络药理学;分子对接;作用机制

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2021)01-0068-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.01.009

The Mechanism of Tripterygium Wilfordii in the Treatment of Liver Cancer Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

ZHU Wenhao¹, ZHOU Qing², TONG Dongchang¹, ZHANG Zhen¹, GUO Yinmei¹,
NING Dimin¹, HUANG Zhen¹, ZHENG Piao¹, TIAN Xuefei¹

(1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of
Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410007, China)

ABSTRACT: Objective To explore the main active components and potential mechanism of Tripterygium Wilfordii in the treatment of liver cancer by network pharmacology and molecular docking technique. **Methods** Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) was used to screen the main active components and targets of Tripterygium Wilfordii; Drugbank, Genecards, OMIM and TTD database were used to screen liver cancer targets; The therapeutic target of Tripterygium Wilfordii for liver cancer was mapped by R language and drawing Venn diagram, the PPI network graph of the therapeutic target was constructed by STRING, Cytoscape was used to construct the interaction network of “Tripterygium Wilfordii-active components-target-liver cancer”; The Go function and KEGG pathway were analyzed by R language software; PubChem, RCSB PDB database, AutoDock and PyMOL software were used for

收稿日期: 2021-02-06

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82074450);湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4066);湖南省高层次卫生人才“225”工程培养项目资助(湘卫函【2019】196号);中医方证研究转化医学湖南省重点实验室(2018TP1021)

第一作者简介: 朱文豪(1995-),男,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治肿瘤。

△通信作者: 田雪飞, E-mail: tianxuefei003640@163.com

molecular docking between potential components and key targets. **Results** A total of 51 active components and 120 potential therapeutic targets were selected, which mainly involved the biological processes of amide binding, peptide binding and DNA-binding transcription factor binding, it is mainly concentrated in the signal pathways of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection, hepatitis B, fluid shear stress and arteriosclerosis. Molecular docking verification showed that the docking score was more than -5kcal/mol accounted for 100%, which means that all the targets had high docking activity with the components. **Conclusion** Through the network pharmacology method and molecular docking technology, we have confirmed the action characteristics of *Tripterygium Wilfordii* multi-component, multi-target, multi-pathway, and predicted the potential mechanism of *Tripterygium Wilfordii* in the treatment of liver cancer, it provides a theoretical basis for further development and application.

KEY WORDS: liver cancer; *Tripterygium Wilfordii*; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

原发性肝癌(以下简称肝癌)是指发生在肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤,是我国最常见的恶性肿瘤之一。肝癌在我国恶性肿瘤发病率中居第 4 位,死亡率居第 2 位,每年大约有 60 万人死于肝癌,是导致死亡最常见的恶性肿瘤之一^[1]。目前,临床上肝癌的治疗手段包括手术切除、介入治疗、放化疗、靶向治疗等,但受化疗毒副反应大、靶向治疗耐药比例高等因素的影响,整体治疗效果并不理想、5 年生存率较低。而近年来,中药已被证实可通过多途径抑制肝癌细胞生长、增殖,在肝癌治疗上效果显著^[2]。研究证实,雷公藤中雷公藤甲素等活性成分能显著抑制肝癌细胞增殖,可能与抑制 Ras 蛋白表达有关^[3]。本研究通过运用网络药理学方法及分子对接技术构建“雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”互作网络,并对结果加以验证,探讨雷公藤有效活性成分治疗肝癌的作用机制,进一步为中药治疗肝癌提供方向和思路。研究流程图见图 1。

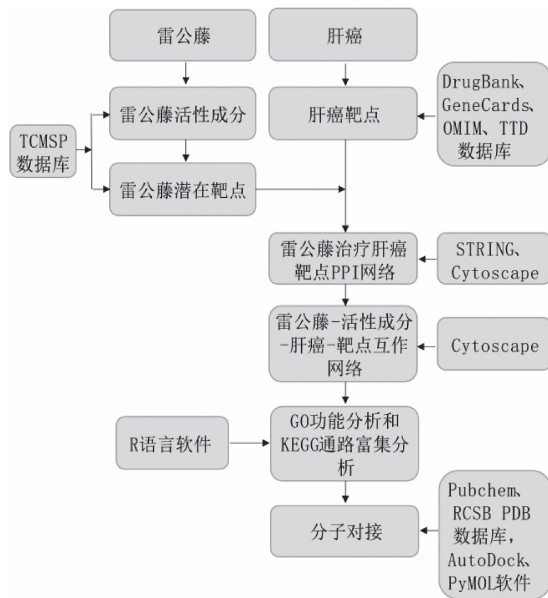


图 1 研究流程图

1 资料与方法

1.1 数据库、软件、分析平台 本研究所应用的数据库、软件、分析平台具体信息见表 1。

表 1 数据库、软件、分析平台

序号	数据库及软件名称	网址
1	中药系统药理学数据库与分析平台	http://tcmispw.com/tcmisp.php/
2	UniProt 数据库	https://www.uniprot.org/
3	DrugBank 数据库	https://go.drugbank.com/
4	GeneCards 数据库	https://www.genecards.org/
5	OMIM 数据库	https://omim.org/
6	TTD 数据库	http://db.idrblab.net/ttd/
7	R 语言软件	https://www.r-project.org/
8	STRING 数据库	https://www.string-db.org/
9	Cytoscape3.8.2 软件	https://cytoscape.org/
10	PubChem 数据库	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
11	RCSB PDB 数据库	http://www.rcsb.org/
12	Autodock Tools1.5.6软件	http://autodock.scripps.edu/
13	PyMOL 软件	https://pymol.org/2/

1.2 方法

1.2.1 雷公藤活性成分及靶点筛选 在 TCMSP 数据库中检索雷公藤的主要活性成分,依据口服利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 进行活性成分筛选,根据结果查询对应靶点,并使用 UniProt 数据库将查询所得靶点转换成 geneSymbol。

1.2.2 肝癌靶点筛选 通过 DrugBank、GeneCards、OMIM、TTD 数据库以“liver cancer”为关键词进行检索,汇总、并集、去重后获得肝癌相关靶点。

1.2.3 雷公藤治疗肝癌靶点的筛选 利用 R 语言软件将雷公藤活性成分相关靶点和肝癌相关靶点进行匹配映射,并绘制韦恩图,获得雷公藤潜在治疗肝癌靶点。

1.2.4 构建雷公藤治疗肝癌靶点 PPI 网络 将雷公藤治疗肝癌相关靶点输入 STRING 数据库,构建治疗靶点 PPI 网络,“highest confidence”设为“>0.9”,将结果以 TSV 格式导出,应用 R 语言软件计算靶点互作频次且绘制柱状图。

1.2.5 构建“雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”网络 采用 Cytoscape3.8.2 软件构建“雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”互作网络图。

1.2.6 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析 应用 R 语言软件对所获雷公藤治疗肝癌靶点进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析 ($P<0.05, Q<0.05$),并将结果以气泡图形式输出。

1.2.7 分子对接 为了从分子水平阐明与化合物的作用模式,我们将活性成分对接至蛋白口袋。从 PubChem 数据库下载互作网络中靶点数排名前 5 的活性成分 mol2 格式 3D 结构, RCSB PDB 数据库下载柱状图中排名前 5 的蛋白三维结构,应用 Autodock vina 进行半柔性对接,选取对接结合能量最低的构象用于对接结合模式分析,并使用 PyMOL 进行作图。

2 结果

2.1 雷公藤活性成分、靶点获取及筛选 在 TCMSP 数据库中检索雷公藤共获得活性成分 144 个,根据上述方法中所设定的条件对雷公藤的有效成分进行筛选,共得到雷公藤的潜在活性成分 51 个,见表 2。将活性成分对应的靶点输入 UniProt 数据库,共筛选出

121 个药物靶点。

2.2 肝癌靶点筛选 使用 DrugBank、GeneCards、OMIM、TTD 数据库以“liver cancer”为关键词进行检索,分别获取 6,16 670,416,63 个靶点,4 个数据库共有 17 155 个靶点,去重后共有 16 707 个靶点。

2.3 雷公藤治疗肝癌靶点筛选 应用 R 语言软件将 121 个雷公藤活性成分相关靶点和 16 707 个肝癌相关靶点进行匹配映射,绘制韦恩图,见图 2,两者取交集后获得雷公藤潜在抗肝癌靶点 120 个。

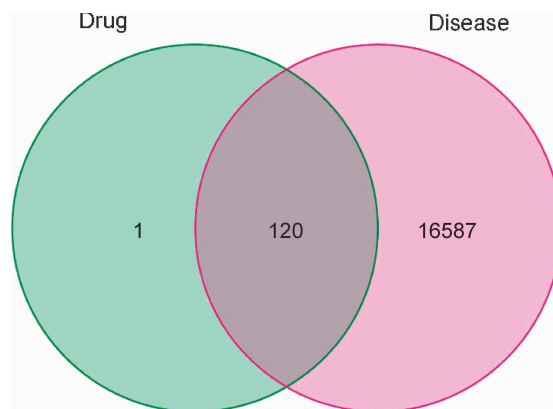


图 2 雷公藤治疗肝癌靶点韦恩图

2.4 雷公藤治疗肝癌靶点 PPI 网络构建 应用 STRING 网站构建治疗靶点 PPI 网络,互作网络中共有节点 102 个,其中有 18 个靶点出现离散,边数 328 条,见图 3。应用 R 语言软件计算靶点互作频次且绘制柱状图,见图 4。靶点互作频次较高的有 AKT1、

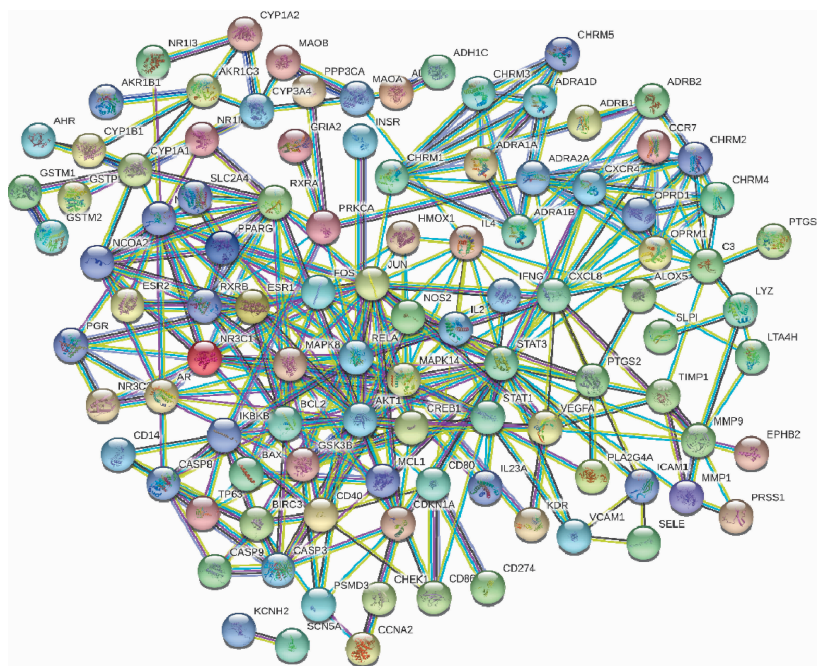


图 3 雷公藤治疗肝癌靶点 PPI 网络

表 2 雷公藤活性成分

编号	活性成分	OB(%)	DL	编号	活性成分	OB(%)	DL
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	MOL003238	Triptofordin F1	33.91	0.6
MOL003182	(+)-Medioresinol di-O-beta-D-glucopyranoside qt	60.69	0.62	MOL003239	Triptofordin F2	33.62	0.67
MOL003184	81827-74-9	45.42	0.53	MOL003241	Triptofordin F4	31.37	0.67
MOL003185	(1R,4aR,10aS)-5-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-7-isopropyl-8-methoxy-1,4a-dimethyl-4,9,10, 10a-tetrahydro-3H-phenanthren-2-one	48.84	0.38	MOL003242	Triptofordinine A2	30.78	0.47
MOL003187	triptolide	51.29	0.68	MOL003244	Triptonide	68.45	0.68
MOL003188	Tripchlorolide	78.72	0.72	MOL003245	Triptonoditerpenic acid	42.56	0.39
MOL003189	WILFORLIDE A	35.66	0.72	MOL003248	Triptonoterpene	48.57	0.28
MOL003192	Triptonide	67.66	0.7	MOL003266	21-Hydroxy-30-norhopan-22-one	34.11	0.77
MOL003196	Tryptophenolide	48.5	0.44	MOL003267	Wilformine	46.32	0.2
MOL003198	5 alpha-Benzoyl-4 alpha-hydroxy-1 beta,8 alpha-dinicotinoyl-dihydro-agarofuran	35.26	0.72	MOL003278	salaspermic acid	32.19	0.63
MOL003199	5,8-Dihydroxy-7-(4-hydroxy-5-methyl-coumarin-3)-coumarin	61.85	0.54	MOL003279	99694-86-7	75.23	0.66
MOL003206	Canin	77.41	0.33	MOL003280	TRIPTONOLIDE	49.51	0.49
MOL003208	Celafurine	72.94	0.44	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL003209	Celallocinnine	83.47	0.59	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
MOL003210	Celapanine	30.18	0.82	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL003211	Celaxanthin	47.37	0.58	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL003217	Isoxanthohumol	56.81	0.39	MOL002058	40957-99-1	57.2	0.62
MOL003222	Salazinic acid	36.34	0.76	MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	66.51	0.39
MOL003224	Tripiotolnide	56.4	0.67	MOL004443	Zhebeiresinol	58.72	0.19
MOL003225	Hypodiolide A	76.13	0.49	MOL005828	nobiletin	61.67	0.52
MOL003229	Triptinin B	34.73	0.32	MOL007415	[(2S)-2-[[[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl] acetate	58.02	0.52
MOL003231	Triptoditerpenic acid B	40.02	0.36	MOL007535	(5S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,4,5,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6-dione	33.12	0.79
MOL003232	Triptofordin B1	39.55	0.84	MOL009386	3,3'-bis-(3,4-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy)-2H-1-benzopyran	52.11	0.54
MOL003233	Triptofordin B2	107.71	0.76	MOL011169	Peroxyergosterol	44.39	0.82
MOL003234	Triptofordin C2	30.16	0.76				
MOL003235	Triptofordin D1	32	0.75				
MOL003236	Triptofordin D2	30.38	0.69				

VEGFA、CXCL8、JUN、PTGS2, 表明雷公藤活性成分与其有较高的结合活性, 可作为雷公藤治疗肝癌的关键靶点。

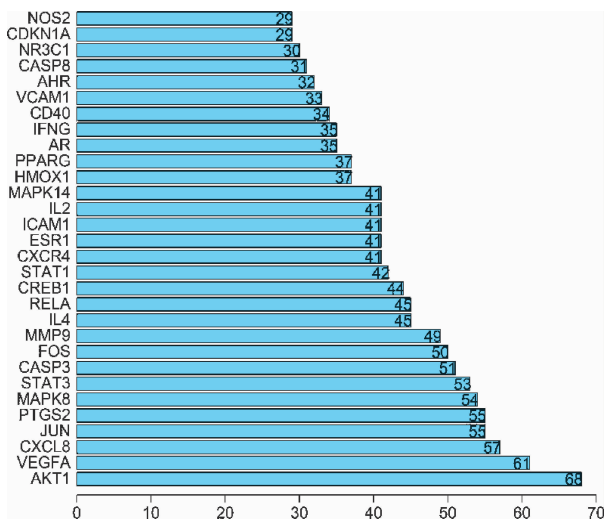


图 4 雷公藤治疗肝癌靶点互动频次图

2.5 “雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”网络模型构建及分析 将雷公藤活性成分与雷公藤潜在治疗肝癌靶点输入 Cytoscape3.8.2 软件中, 绘制“雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”互作网络图, 见图 5。结果显示, 雷公藤中主要活性成分为山柰酚(kaempferol)、雷公藤

甲素(triptolide)、川陈皮素(nobiletin)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)和豆甾醇(stigmasterol), 这几种活性成分可能在肝癌的治疗上发挥主要作用。

2.6 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析 应用 R 语言软件对治疗靶点进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析。结果显示, 治疗靶点主要涉及酰胺结合、肽结合、DNA 结合转录因子结合等生物学过程, 见图 6, 并主要富集于卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、流体剪切应力和动脉粥样硬化等信号通路中, 见图 7。提示雷公藤可能通过多个生物学过程、多条通路发挥抗肝癌作用。其中, 气泡的面积与富集到的靶点数量呈正相关, 气泡的颜色由蓝色转红色提示 p 值由大至小。故红色气泡面积越大, 表明该信号通路的显著性越高。

2.7 分子对接结果 分子对接验证显示对接得分大于 -5kcal/mol 者占 100%, 即所有靶点与成分的结合活性较好。对接得分见表 3, 对接得分热图见图 8。红色越深说明活性成分与靶点对接得分越大。部分靶点与成分对接示意图见图 9, 如山柰酚与 PTGS2 对接得分为 -9.2kcal/mol , 化合物与氨基酸残基 SER-49 形成键长为 $2.1\text{\AA}$ 、 $2.3\text{\AA}$ 、 $1.9\text{\AA}$ 、 $2.5\text{\AA}$ 的氢键作用, TRP-

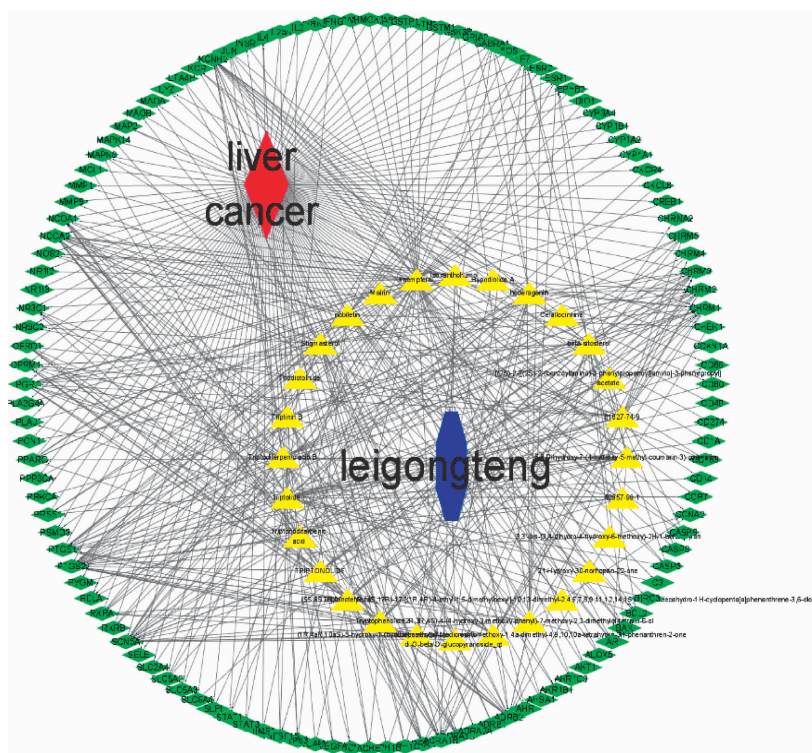


图 5 “雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”互作网络图

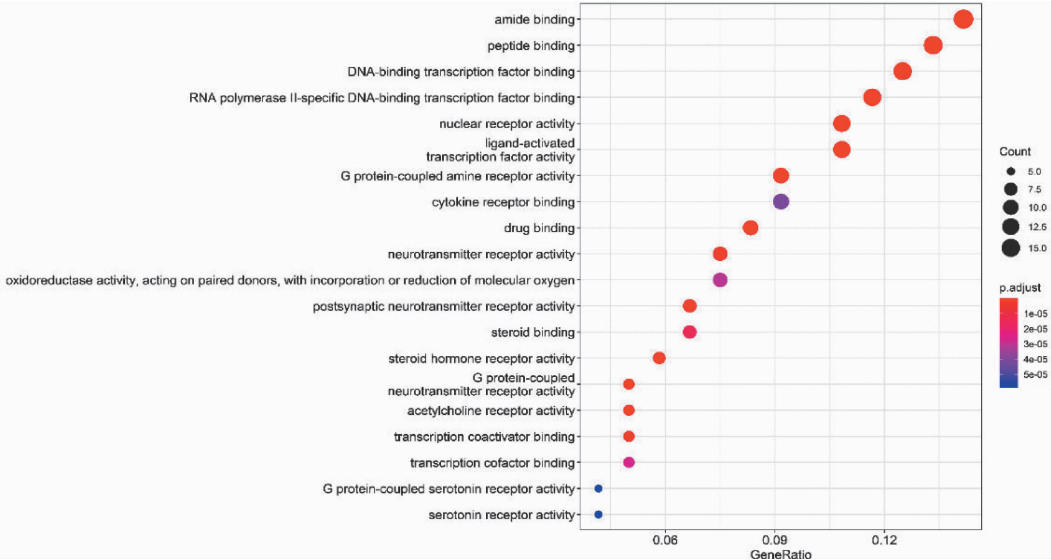


图 6 GO 功能分析气泡图

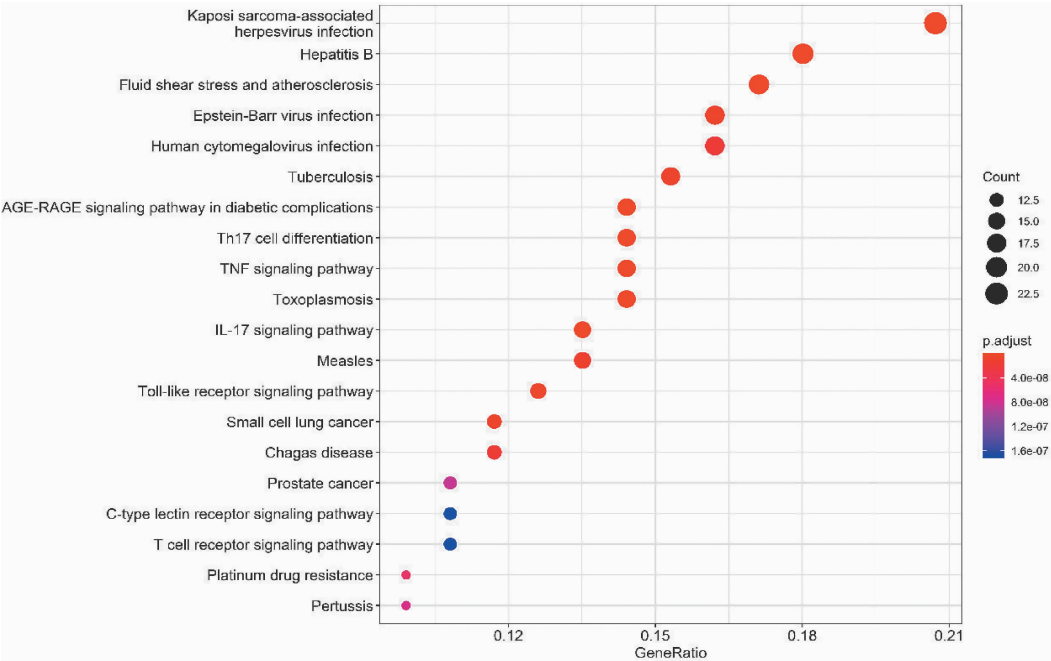


图 7 KEGG 通路富集分析气泡图

323 形成键长为 2.0Å 的氢键作用,ASN-34 形成键长为 2.1Å、2.3Å 的氢键作用,PRO-153 形成键长为 2.7Å 的氢键作用,GLN-461 形成键长为 2.7Å 的氢键作用,见图 9A;雷公藤甲素与 VEGFA 对接得分为-7.1kcal/mol,化合物和氨基酸残基 PHE-47 形成键长为 2.0Å 的氢键作用,见图 9B;川陈皮素与 PTGS2 对接得分为-8.4kcal/mol,化合物和氨基酸残基 TYR-130、ASN-34、HIS-39 分别形成键长为 2.7Å、2.1Å、1.9Å 的氢键作用,见图 9C。

表 3 分子对接得分

靶点	对接能量/(kcal·mol ⁻¹)				
	山柰酚	雷公藤甲素	川陈皮素	β-谷甾醇	甾甾醇
AKT1	-6.6	-6.9	-5.9	-5.9	-7.0
VEGFA	-6.6	-7.1	-6.6	-6.6	-7.0
CXCL8	-6.6	-6.3	-5.8	-5.8	-7.0
JUN	-9.2	-8.6	-7.1	-7.1	-7.4
PTGS2	-9.2	-9.7	-8.4	-8.4	-9.2

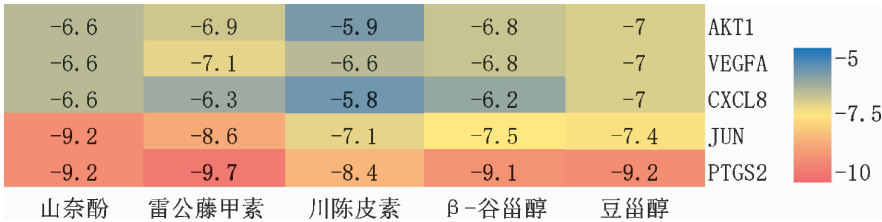


图 8 分子对接热图

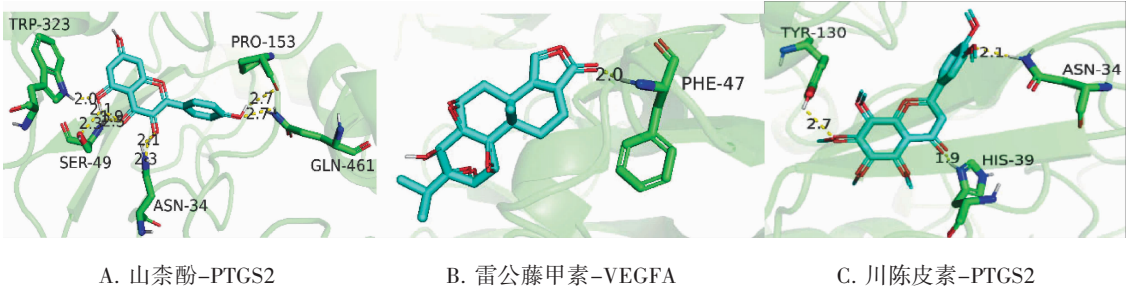


图 9 分子对接相互作用示意图

3 讨论

肝癌归属于中医学“癥瘕”“积聚”“鼓胀”等范畴。《灵枢·水胀》中“鼓胀何如?岐伯曰:鼓胀身皆大,大与肤胀等也,色苍黄,腹筋起,此其候也。”^[4]对肝癌的临床表现进行了描述,而其病因病机则主要为“虚”“毒”“瘀”^[5]。雷公藤为卫矛科雷公藤属植物,现代药理学作用主要包括抗炎、抗肿瘤及免疫抑制等^[6-7]。既往研究发现,雷公藤可通过调控细胞生长周期、血管内皮生长因子受体、血管生成、细胞增殖和凋亡等机制发挥抗肿瘤作用^[8-9]。

本研究通过网络药理学方法进行“雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”网络构建与分析,发现雷公藤治疗肝癌的主要活性成分为山柰酚、雷公藤甲素、川陈皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇。研究表明,山柰酚可通过促进 P62 的沉积及诱导凋亡经典途径中 NLRP3 的合成,从而抑制 HepG2 肝癌细胞增殖、自噬并诱导其凋亡^[10]。雷公藤甲素亦可通过调控 HIF-1 α 介导的糖酵解途径^[11]、降低肝癌侧群细胞成球及成瘤能力^[12]抑制肝癌细胞增殖。川陈皮素^[13]可显著抑制肝癌细胞增殖,使细胞停滞在 G2/M 期,诱导其发生浓度依赖性凋亡。 β -谷甾醇可抑制肝癌细胞生长,并通过线粒体途径及膜死亡受体途径诱导细胞凋亡^[14]。 β -谷甾醇、豆甾醇均可明显抑制肝癌细胞增殖,使细胞形态发生

典型凋亡变化^[15]。而分子对接结果显示,山柰酚、雷公藤甲素与关键靶点 JUN、PTGS2 结合活性较好,说明雷公藤可能主要通过山柰酚、雷公藤甲素发挥抗肝癌作用。

本研究发现雷公藤治疗肝癌的关键靶点为 AKT1、VEGFA、CXCL8、JUN、PTGS2。研究表明,雷公藤红素可抑制 AKT/c-Met 肝癌小鼠 AKT/mTORC1/FASN 通路及 ERK1/2 的磷酸化,进而抑制肝癌细胞异常增殖发挥抗肝癌作用^[16]。miR-16-5p^[17]、miR-206^[18]靶向 VEGFA 可抑制 HepG2 肝癌细胞增殖、侵袭、迁移及 EMT 过程,而 USP22^[19]可通过上调 VEGFA 基因转录促进肝癌细胞增殖、肿瘤生长及血管生成拟态。研究表明,肝癌患者血清中 CXCL8 呈高表达,CXCL8/CXCR1 信号轴可通过激活 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路促进肝癌细胞存活以及发生侵袭转移,而细胞免疫治疗则可下调 CXCL8、CXCR1/2 的过度表达,降低过度分泌 CXCL8 所致的炎症反应,发挥抗癌作用^[20]。抑制 JNK/c-Jun 信号通路可抑制转录因子 AP-1 的活性,从而抑制肝癌细胞的增殖侵袭转移^[21]。研究表明,PTGS2 的消融会逆转 T 细胞排斥,并使肿瘤对免疫治疗敏感^[22],而目前关于雷公藤通过影响 PTGS2 来发挥抗肝癌作用的研究未见报道,而 PTGS2 作为雷公藤发挥抗肝癌作用的关键靶点,值得深究。

本研究显示,潜在治疗靶点主要涉及酰胺结合、肽结合、DNA 结合转录因子结合等生物学过程,并主要富集于卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、流体剪切应力和动脉粥样硬化等信号通路中。既往研究表明,以氟喹诺酮骨架为酰胺基功能修饰基,以酰胺基为氟喹诺酮 C-3 位羧基的生物电子等排体设计合成的氟喹诺酮-3-N-酰胺类化合物的抗肿瘤活性均显著强于母体^[23]。卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染与卡波西肉瘤、原发性渗出性淋巴瘤发病相关密切^[24],且卡波西肉瘤相关疱疹病毒 K12 基因体外可转化小鼠成纤维细胞系 NIH3T3 细胞,体内可诱导肿瘤的形成^[25]。研究表明,我国肝癌的发生主要与乙型肝炎病毒感染有关,其已成为诱发肝癌的独立危险因素^[26-27]。

综上所述,通过网络药理学研究方法及分子对接技术构建“雷公藤-活性成分-靶点-肝癌”互作网络,对雷公藤多成分、多靶点、多通路进行分析,初步验证了雷公藤治疗肝癌的基本药理学作用和作用机制,为雷公藤治疗肝癌的进一步研究提供思路。然而网络药理学研究无论是数据挖掘、药物与靶点相似性算法等,都存在诸多不足,如药物与靶点关联性差,靶点数据库信息不全,相似性算法精度不高等^[28-29]。因此,高标准、高精度、高智能化的中药化学数据库以及靶点预测工具,多成分、多靶点、多途径的数据挖掘技术,并结合体内实验验证,将是今后中药网络药理学研究发展的主要方向。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
- [2] 贺珊, 廖长秀. 中药治疗肝癌机制的研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(1): 155-160.
- [3] 张诺, 刘婷, 陈丹, 等. 雷公藤甲素对肝癌细胞生长的影响及其机制[J]. 当代医学, 2020, 26(24): 103-105.
- [4] 牛兵占, 陈志强, 徐树楠, 等. 黄帝内经[M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 1996: 134.
- [5] 张振, 郜文辉, 王亚琪, 等. 益气化痰解毒方加减联合索拉非尼治疗原发性肝癌疗效研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(3): 322-324.
- [6] 石金凤, 罗尧尧, 李佳鑫, 等. 雷公藤甲素单用及联合用药抗肿瘤的作用及机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3391-3398.
- [7] LUO D, ZUO Z Y, ZHAO H Y, et al. Immunoregulatory effects of Tripterygium wilfordii Hook F and its extracts in clinical practice[J]. Front Med, 2019, 13(5): 556-563.
- [8] DUAN Y P, LUO J Y, LIU C M, et al. Rapid identification of triptolide in Tripterygium wilfordii products by gold immunochromatographic assay[J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 168: 102-112.
- [9] ZHOU J W, ZHANG Y, HU T Y, et al. Functional characterization of squalene epoxidase genes in the medicinal plant Tripterygium wilfordii[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 120(Pt A): 203-212.
- [10] 张帆, 马瑜瑾, 李世朋, 等. 山柰酚对 HepG2 细胞增殖的影响及诱导其凋亡的机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(1): 69-71.
- [11] 李恬, 靳明明, 宋少莉, 等. 雷公藤甲素通过调控糖酵解途径抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(6): 981-985.
- [12] 华小黎, 杨锐. 雷公藤甲素对肝细胞癌中侧群细胞的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2014, 43(5): 554-556.
- [13] 赵妍妍, 马秀英, 周黎明. 川陈皮素对肝癌细胞的抑制作用[J]. 华西药理学杂志, 2007, 22(2): 149-151.
- [14] 张忠泉, 邢煜君, 胡国强, 等. β -谷甾醇诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡机制研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2145-2148.
- [15] 李庆勇, 姜春菲, 张黎, 等. β -谷甾醇、豆甾醇诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1173-1175.
- [16] 胡俊杰. AKT/c-Met 共表达诱导肝细胞癌形成的作用机制及雷公藤红素的干预作用研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [17] 王光宇. miR-16-5p 靶向 VEGFA 抑制 HepG2 肝癌细胞增殖、侵袭及迁移的研究[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2020.
- [18] 王小明, 余珊, 赵晓姬. miR-206 过表达靶向 VEGFA 对人肝癌 HepG2 细胞侵袭和迁移的抑制作用[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(8): 95-100.
- [19] 谢威文. USP22 上调 VEGFA 基因转录(下转第 102 页)