

• 方药研究 •

基于分子网络的半枝莲-白花蛇舌草治疗胃癌的多尺度作用机制研究^{*}

徐 缘, 丁 然, 璩珊娜, 冯 杰, 姚 娟, 王景辉[△]

(安徽中医药大学中西医结合学院, 安徽 合肥 230012)

摘要: 目的 探讨半枝莲-白花蛇舌草治疗胃癌的作用机制。方法 通过化学信息学获得化学组分并构建成分数据集; 基于 OB 和 DL 参数筛选活性成分; 利用支持向量机与随机森林算法筛选作用靶点; 分子对接法验证靶点; 基于挖掘的数据构建有效成分-靶点、有效成分-靶点-功能网络。结果 研究筛选出 35 个有效成分和 64 个靶点。其中重要靶点为 AR、ESR1、CA2、PTPN1、PIM1 和 CDK2。功能分析显示关键靶点主要作用在钙信号、cGMP-PKG、雌激素和 cAMP 4 条信号通路上。结论 半枝莲-白花蛇舌草的有效成分与其作用靶点形成互作网络, 并调控关键信号通路来治疗胃癌。该研究体现了中药治疗肿瘤的多成分、多靶点与多尺度机制, 有一定临床参考价值。

关键词: 分子网络; 半枝莲; 白花蛇舌草; 胃癌; 作用机制

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2021)04-0052-10

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.04.010

Molecular Network-based Study on the Multi-scale Action Mechanism of Scutellaria Barbata-Hedyotis Diffusa in the Treatment of Gastric Cancer

XU Yuan, DING Ran, QIAN Shanna, FENG Jie, YAO Juan, WANG Jinghui

(College of Integrated Chinese and Western Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the multi-scale action mechanism of Scutellaria barbata and Hedyotis diffusa on the treatment of gastric cancer. **Methods** Firstly, the chemical components of Scutellaria barbata and Hedyotis diffusa were retrieved according to chemical informatics. Then, the active ingredients were screened based on the OB and DL parameters. Subsequently, the targets of active ingredients were fished out using the support vector machines and random forest algorithms. At the same time, employing the molecular docking approach, the active ingredients and corresponding targets were verified and screened. Finally, the effective ingredient-target, effective ingredient-target-functional network is constructed. **Results** In this study, a total of 35 active ingredients and 64 targets were screened. Among them, the most important targets are androgen receptor (AR), estrogen receptor (ESR1), carbonic anhydrase 2 (CA2), non-receptor protein tyrosine phosphatase 1 (PTPN1), serine/threonine acid protein kinase (PIM1) and cell division protein kinase 2 (CDK2). The results of biological function enrichment analysis showed that these targets mainly act on the four signal pathways including calcium signal, cGMP-PKG, estrogen and cAMP signal pathways. **Conclusion** The active ingredients of Scutellaria barbata and Hedyotis diffusa formed the interaction network with their protein targets, and then regulated pivotal signal pathways to achieve the purpose of treating gastric cancer. Overall, this study reflects the multi-scale mechanism of traditional Chinese medicine with the character of multi-component, multi-target and multi-pathway in the treatment of tumors, providing a new idea for the clinical treatment of gastric cancer, and also a new method for the innovation and development of traditional Chinese medicine.

KEY WORDS: molecular network; Scutellaria barbata; Hedyotis diffusa; gastric cancer; mechanism of action

收稿日期: 2021-07-04

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金(81904062)

第一作者简介: 徐缘(1996-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合药理学。

[△]通信作者: 王景辉, E-mail: jhwang_dlut@163.com

胃癌(gastric carcinoma, GC)逐渐成为全球的棘手问题^[1]。当前西医治疗胃癌的方式主要是放疗与化疗,另外涉及有免疫、靶向治疗等^[2]。然而胃癌患者的死亡率5年高达75%以上,且这些治疗大都存在较为严重的不良反应^[3]。中医药治疗作为中国传统治疗特色方法,随着中医学学科的发展,中医治疗的运用也变得越来越广泛^[4]。半枝莲又名并头草、韩信草等,《中华人民共和国药典》(2020版)中记载其为唇形科植物的干燥全草,其性味辛、苦、寒,归于肺、肝、肾经。有清热解毒,散瘀利尿之功效,可用于治疗疔疮肿毒、咽喉肿痛、水肿、黄疸、毒蛇咬伤^[5]。现代药理学研究表明,半枝莲中所含黄酮类、二萜类、内酯类及多糖类化合物等具有抗癌,抗病毒以及促进细胞免疫功能的作用^[6]。中药白花蛇舌草又名羊须草、蛇舌草、蛇总管等,为茜草科耳草属植物,性味甘、淡、凉,并入胃、大、小肠经,有清热解毒,利尿消肿,止痛活血之功效,用于治疗肺热喘咳、肠痈、痢疾、湿热黄疸、咽喉肿痛等疾病,亦擅长治疗多种癌肿。现代药理学研究发现白花蛇舌草中所含黄酮类、萜醌类化合物等可以抑制肿瘤细胞的生长并促进其凋亡^[6-7]。半枝莲与白花蛇舌草亦分别可见于《江苏植药志》《广西中药志》,两者具有多种生物活性,联合使用可清热解毒、散瘀止血、利尿、消除肿胀与结节等,也常运用于治疗多种癌症疾病与炎症^[7-8]。由目前的中医学学科研究来看,联合用药往往相较于单味用药效果更佳^[9-10]。

临床疗效与现代的药理学研究都表明,半枝莲-白花蛇舌草可以对癌症抑制、炎症消除及免疫调节等多方面都有比较好的功效^[11-12]。本研究采用的是网络药理学与分子对接等技术手段,基于分子水平上更深层次地揭示半枝莲-白花蛇舌草治疗胃癌的机理。该研究挖掘剖析了半枝莲-白花蛇舌草的有效组分、作用靶点以及主要信号通路,最终从微观角度很好地阐述半枝莲-白花蛇舌草抑制以及治疗胃癌的机理。

1 技术与方法

1.1 构建药对化学组分数据库 基于化学专业数据库(<http://www.organchem.csdb.cn>)和系统药理学数据库(<https://tcmsp.com/tcmssp.php>, TCMSP)两个专业性平台以及文献中检索挖掘获得半枝莲-白花蛇舌草中的活性化学成分并建立相应化学组分数据库^[13]。

1.2 药效动力学筛选 选择药效动力学(ADME)模

型进行预测,确定出药物化学组分的口服生物利用度(OB)与类药性(DL)^[14],并把满足 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 18\%$ 的有效成分作为候选化合物,另外通过文献检索筛选化学组分在满足 $DL \geq 18\%$ 的情况下, $OB < 30\%$ 但具有较好活性的药物分子。两种方式筛选出的化学组分合并作为半枝莲-白花蛇舌草的有效化学组分。

1.3 靶点预测 该研究利用支持向量机(SVM)和随机森林(RF)算法^[15]于 DrugBank 数据库(<https://www.drugbank.ca/>)挖掘预测基因靶点,并设置参数满足 $SVM \geq 0.7$ 且 $RF \geq 0.8$ 的基因靶点作为候选靶点。

1.4 蛋白质互作网络(Protein-Protein-Interaction, PPI)分析 将半枝莲-白花蛇舌草有效组分对应基因靶点的64个潜在作用靶点导入 String 数据库平台^[16],挖掘获得核心靶点,最后构建半枝莲-白花蛇舌草活性成分相应核心靶点的蛋白质互作关系网络。

1.5 分子对接 利用分子对接技术验证中药的活性组分与治疗靶点的交互作用是否可靠,研究有效组分与目标靶蛋白之间结合的方式与结合力。本研究采用 AutoDock 软件^[17]将半枝莲-白花蛇舌草有效组分与目标靶点进行分子对接。后将半枝莲-白花蛇舌草有效组分对接到去掉原本配体的蛋白质靶标空腔里,对接完成后,选择打分最高的对接复合体保留作为最优的对接结合模式,然后利用自由能判定其有效组分与靶点的相关性。

1.6 富集分析 利用半枝莲-白花蛇舌草有效组分的靶点信息导入生物信息学数据库 DAVID 6.8 进行 GO 富集分析^[18],筛选出胃癌与半枝莲-白花蛇舌草有效成分相关程度较高的前5个分子的生物功能和相关通路。

1.7 分子网络构建 把通过数据挖掘获得的半枝莲-白花蛇舌草的有效组分,相应靶点及功能信息导入到 Cytoscape3.7.2 软件中^[19],在此基础上建立起相互作用网络、有效组分-目标靶点-分子生物功能网络,然后采用网络拓扑学参数分析网络中靶点相互作用关系^[20]。

2 结果

2.1 有效组分筛选结果 该研究通过系统网络药理学的数据挖掘总共筛选出半枝莲-白花蛇舌草的35个有效成分,其中白花蛇舌草筛选出有效成分8个,半枝莲筛选出有效成分27个。本研究筛选有效组分

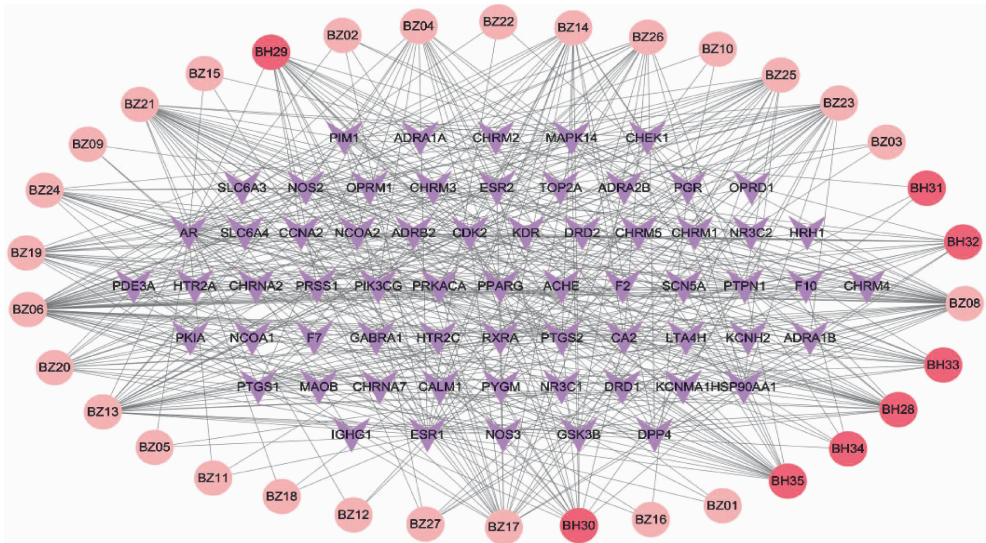
是以满足参数 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 作为筛选基础条件,另外以文献检索的方式收集了 OB 不满足以上条件但具有生物活性的药物分子,如 Sitogluside, Ursolic Acid^[21]等也列入半枝莲-白花蛇舌草有效组分数据集。同时在半枝莲的有效成分筛选结果中删除了与白花蛇舌草有效成分重复的成分。筛选出的半枝莲-白花蛇舌草有效组分都有 CAS 号与之对应以保证成分真实性(表 1)。

表 1 半枝莲-白花蛇舌草活性成分

来源	编号	化合物名称	口服利用度/%	类药性	CAS 号
半枝莲	BZ01	cycloartenol acetate	38.69	0.78	1259-10-5
半枝莲	BZ02	campesterol	37.58	0.71	474-62-4
半枝莲	BZ03	cholesterol	37.87	0.68	57-88-5
半枝莲	BZ04	beta-Sitosterol	36.91	0.75	83-46-5
半枝莲	BZ05	skullcapflavone	37.94	0.37	70028-59-0
半枝莲	BZ06	scutevulin	20.67	0.27	80713-32-2
半枝莲	BZ07	β -Sitosterol acetate	40.39	0.85	915-05-9
半枝莲	BZ08	stigmasterol 3-O-acetate	46.44	0.86	4651-48-3
半枝莲	BZ09	wogonin	30.68	0.23	10-29-7
半枝莲	BZ10	sitostenone	36.08	0.76	67392-96-5
半枝莲	BZ11	baicalein	33.52	0.21	491-67-8
半枝莲	BZ12	carthamidin	33.23	0.24	479-54-9
半枝莲	BZ13	salvigenin	49.07	0.33	19103-54-9
半枝莲	BZ14	daucoesterol	36.91	0.75	474-58-8
半枝莲	BZ15	moslosooflavone	44.09	0.25	3570-62-5
半枝莲	BZ16	naringenin	42.36	0.21	480-41-1
半枝莲	BZ17	6-Methoxynaringenin	36.63	0.27	94942-49-1
半枝莲	BZ18	4'-Hydroxywogonin	74.24	0.26	57096-02-3
半枝莲	BZ19	aicalin	40.12	0.75	21967-41-9
半枝莲	BZ20	hispidulin	30.97	0.27	1447-88-7
半枝莲	BZ21	rhamnazin	47.14	0.34	552-54-5
半枝莲	BZ22	eriodictyol	71.79	0.24	552-58-9
半枝莲	BZ23	scutellarin	2.64	0.79	1329-06-2
半枝莲	BZ24	apigenin	23.06	0.21	520-36-5
半枝莲	BZ25	luteolin	36.16	0.25	491-70-3
半枝莲	BZ26	baicalin	40.12	0.75	31564-28-0
半枝莲	BZ27	wogonin	30.68	0.23	10-29-7
白花蛇舌草	BH01	oleanic acid	32.03	0.76	508-02-1
白花蛇舌草	BH02	stigmasterol	43.83	0.76	481-16-3
白花蛇舌草	BH03	beta-Sitosterol	36.91	0.75	83-46-5
白花蛇舌草	BH04	quercetin	46.43	0.28	117-39-5
白花蛇舌草	BH05	ursolic acid	16.77	0.75	77-52-1
白花蛇舌草	BH06	2-Hydroxy-3-methylanthraquinone	26.09	0.18	17241-40-6
白花蛇舌草	BH07	sitogluside	20.63	0.62	474-58-8
白花蛇舌草	BH08	digitolutein	19.36	0.23	477-86-1

2.2 分子-靶点网络分析 本研究将筛选后的 35 个半枝莲-白花蛇舌草有效组分与 64 个基因靶点导入到 Cytoscape3.7.2^[22]软件中作图以构建有效组分-基因靶点网络(图 1)。其中雄激素受体(AR, carbonic anhydrase 2)、雌激素受体(ESR1, estrogen receptor)、碳酸酐酶 2(CA2, carbonic anhydrase 2)、非受体型蛋

白酪氨酸磷酸酶 1 (PTPN1, Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PIM1, proto-oncogene serine/threonine-protein kinase)、细胞分裂蛋白激酶 2(CDK2, cell division protein kinase 2)是与半枝莲-白花蛇舌草有效组分相关程度最高的 6 个靶点(表 2)。



注:图中紫色代表靶点,红色与粉色分别对应于白花蛇舌草、半枝莲的有效组分。

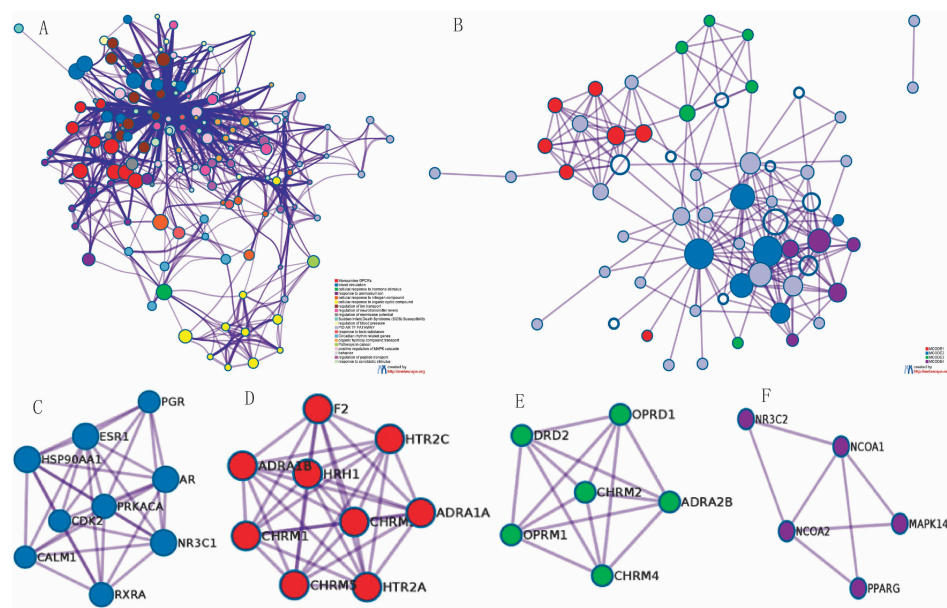
图 1 有效组分-基因靶点网络

表 2 半枝莲-白花蛇舌草有效组分对应的前 15 位靶点			
靶点	靶点全称	Degree	UniProt ID
AR	carbonic anhydrase 2	31	P21730
ESR1	estrogen receptor	31	P03372
CA2	carbonic anhydrase 2	22	P00918
PTPN1	tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1	21	P18031
PIM1	proto-oncogene serine /threonine-protein kinase Pim-1	20	P11309
CDK2	cell division protein kinase 2	19	P24941
ESR2	estrogen receptor beta	19	Q92731
GSK3B	glycogen synthase kinase-3 beta	19	P49841
HSP90AA1	heat shock protein HSP 90-alpha	19	P07900
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14	19	Q16539
NOS2	nitric oxide synthase, inducible	19	P35228
PTGS2	prostaglandin G/H synthase 2	19	P35354
CCNA2	cyclin-A2	18	P20248
PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	18	P37231
PTGS1	prostaglandin G/H synthase 1	18	P23219

2.3 PPI 网络分析 64 个基因靶点被导入 String 数据库平台后,得到了 Color By Cluster, PPI Color By Cluster 的 PPI 网络互作关系图,其中可见多个核心靶点互作关系(图 2)。

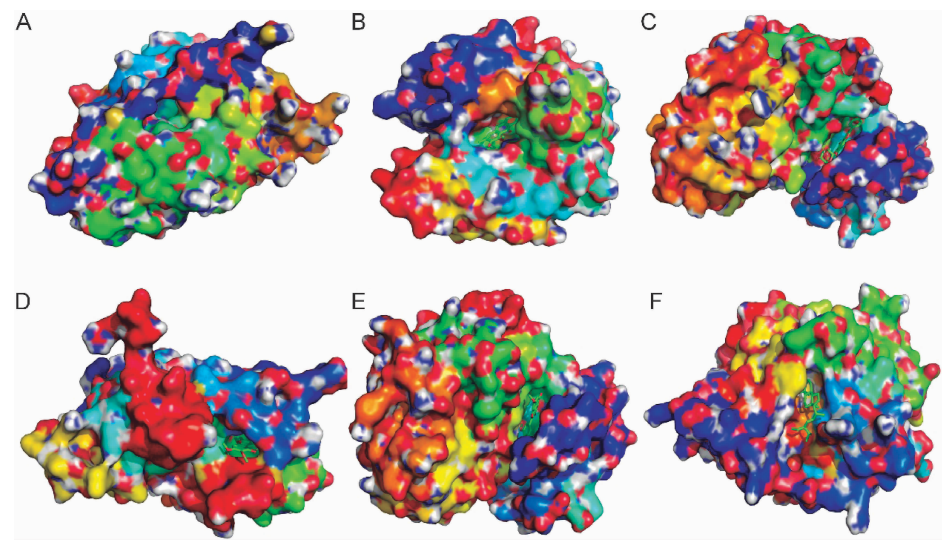
2.4 分子对接以及结合自由能分析 有效成分-基因靶点网络构建完成后,从网络互作关系中选择相关程度最高的 6 个基因靶点,另外再选择半枝莲和白花蛇舌草中相关程度最高有效成分各 3 个。分别把 6 个基因靶点与 6 个有效小分子格式转化后在 AutoDock 软件中进行对接。对接后各有效组分和基因靶点的结合模式表明,二者可紧密结合(图 3、图 4),对接后显示分子与基因靶点间的结合能力与结合自由能(表 3),结果显示有效组分小分子与基因靶点间的结合能力比较强。表明半枝莲-白花蛇舌草有效成分小分子可以与相应基因靶点结合,也证实了所预测结果的准确性。

2.5 GO 富集分析 在此分析过程中将以上筛选出的有效组分与基因靶点数据导入 DAVID6.8 平台内,且设置物种为人源,对筛选结果进行处理,从而确定



注:A.Color By Cluster,B.PPI Color By Cluster 1,C.PPI Color By Cluster 2,D.PPI Color By Cluster 3,E.PPI Color By Cluster 4,F.PPI Color By Cluster 5。

图 2 蛋白质-蛋白质相互作用网络



注:A.AR-oleanic 复合物,B.CA2-digitolutein 复合物,C.CDK2-scutellarin 复合物,D.ESR1-salvigenin 复合物,E.PTPN1-stigmasterol 复合物,F.PIM1-rhamnazin 复合物。

图 3 活性成分-基因靶点分子对接的结合空腔

表 3 前 6 名靶点与有效组分间的结合自由能			
编号	化合物	靶点	结合自由能/kcal·mol ⁻¹
BH28	oleanic acid	AR	-7.9
BZ13	salvigenin	ESR1	-6.65
BH35	digitolutein	CA2	-6.58
BH29	stigmasterol	PTPN1	-9.71
BZ21	rhamnazin	PIM1	-8.88
BZ23	scutellarin	CDK2	-7.46

出相应靶点的分子功能。而后进一步处理作有效组分-靶点-GO 分析的柱状图与气泡图(图 5)。对分子功能进行对比,发现相关度最高的功能依次为神经递质受体活性(Neurotransmitter receptor activity)、G 蛋白偶联受体活性(G protein coupled receptor activity)、G 蛋白偶联的神经递质受体活性(G protein-coupled neurotransmitter receptor activity)、突触后神经递质受体活性(postsynaptic neurotransmitter receptor ac-

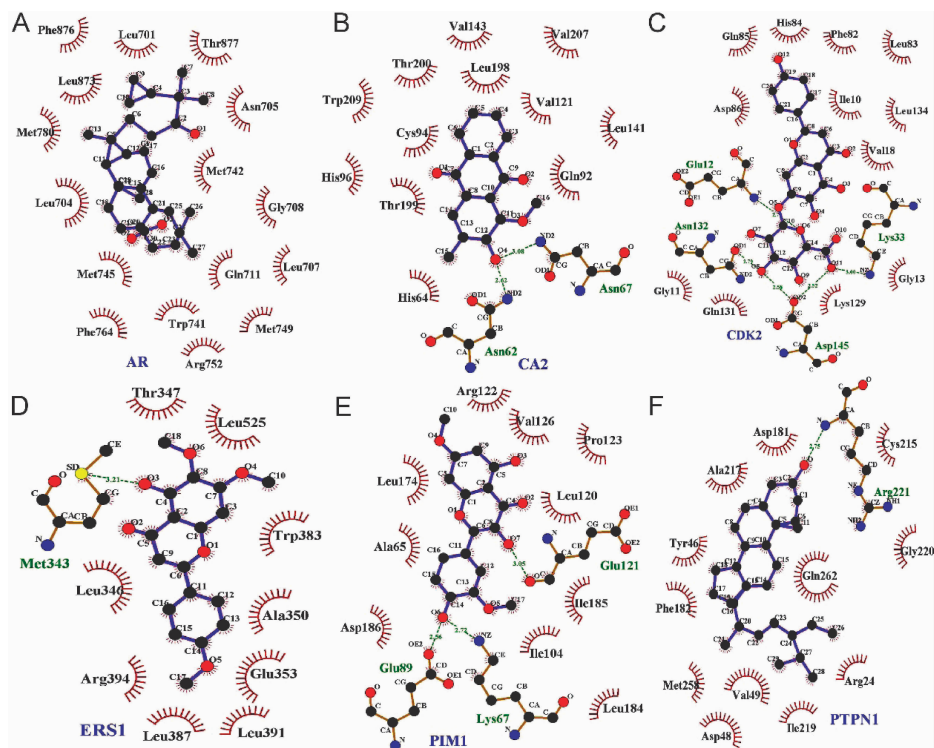


图 4 活性成分-基因靶点分子对接的结合模式

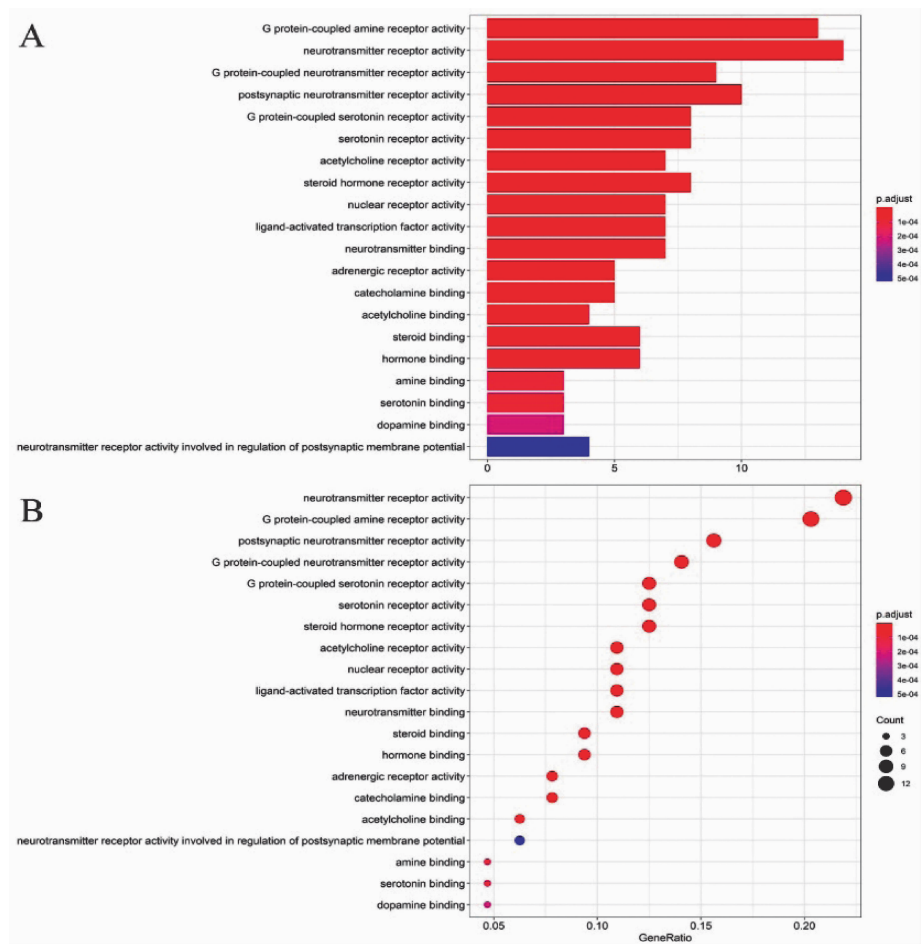


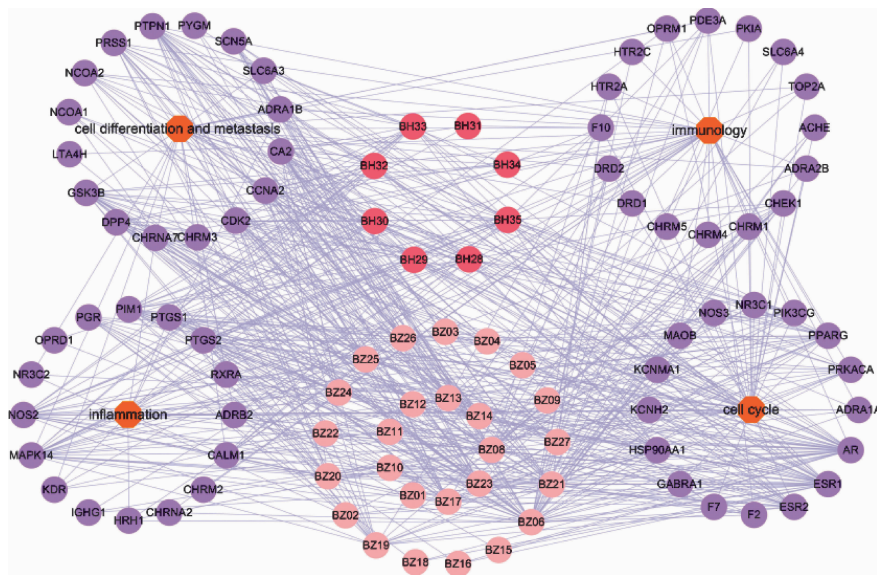
图 5 有效组分-基因靶点-分子功能的 GO 富集分析

tivity)、G 蛋白偶联的血清素受体活性 (G protein-coupled serotonin receptor activity)。研究发现在细胞免疫、凋亡、炎性反应等过程中,这些分子功能都与之密切相关,且影响了胃癌的病理过程。

2.6 分子-靶点-功能网络分析

筛选出半枝莲-白花蛇舌草有效成分与对应的基因靶点后,利用筛选出

的基因靶点于 UniProt 数据库中整理出靶点调控的生物功能。从而将有效组分、基因靶点、靶点调控功能导入 Cytoscape3.7.2 中作图(图 6)并分析,利用网络拓扑学分析并得出结果,64 个靶基因所调控的生物功能主要分为 4 类,包括细胞分化与转移、细胞周期、抗炎和机体防御功能。



注:橙色代表分子功能。

图 6 有效组分-基因靶点-调控功能网络

2.7 靶点-通路富集分析 将系统药理学数据库中挖掘得到的半枝莲-白花蛇舌草活性成分相应基因靶点映射到 KEGG 数据库, 对数据进行统计分析从而确定出靶点相关通路。对信号通路的关联度进行排序, 从而得到相关性最高的通路, 依次为钙信号通路 (Calcium signaling pathway, degree=17)、cGMP-PKG 信号通路 (cGMP-PKG signaling pathway, degree=10)、雌激素信号通路 (Estrogen signaling pathway, degree=10)、cAMP 信号通路 (cAMP signaling pathway, degree=8)(图 7)。从而探讨半枝莲-白花蛇舌草治疗胃癌的作用机制。

3 讨论

以现有的胃癌治疗来看,胃癌手术引发的各种副作用,易复发甚至造成死亡依然是全球的棘手课题。半枝莲为唇形科黄芩多年生草本植物,有清热解毒、活血化瘀等功效。白花蛇舌草为茜草科耳草属植物,有清热解毒、消肿利尿的功效。两者均有清热解毒之功效并均以全草入药,对治疗肿瘤、炎症有较好的疗效。两药配伍,相须为用,适于中医“七情和合”的组方

原则,起到协同增效,清热解毒、化瘀抗癌的功效^[23]。在临床运用中,半枝莲,白花蛇舌草常以药对形式出现于“肿瘤和方”“乙肝解毒汤”和“二半二白汤”等经典方中。现代药理学研究表明两药配伍亦用于治疗肝癌、胃癌、肺癌等肿瘤疾病^[24]。半枝莲-白花蛇舌草常用于临床上治疗肿瘤,起到清热解毒以消痰火之壅遏与活血化瘀以消肿溃坚的作用^[25]。半枝莲与白花蛇舌草经过不同比例的配比常用于临床上治疗胃癌、肝癌、肺癌等并取得较好的效果。大量的临床运用与经验表明半枝莲-白花蛇舌草用于治疗癌症、炎症等疗效明确且优于单味药的临床运用效果^[26]。临床上,半枝莲-白花蛇舌草治疗癌症的运用虽然比较多,但通过国内外的文献研究发现对半枝莲-白花蛇舌草抑制或治疗胃癌的活性成分、相关的关键基因靶点、相关通路与生物途径的作用机制研究尚且比较少见^[27]。

通过对半枝莲-白花蛇舌草的数据挖掘以及网络整合分析可知半枝莲-白花蛇舌草中含 2-羟基-3-甲基蒽醌、菜油甾醇与槲皮素等多种活性成分。现有研究已经表明黄酮类^[28]、甾醇类^[29]、蒽醌类^[30]、萜类^[31]可

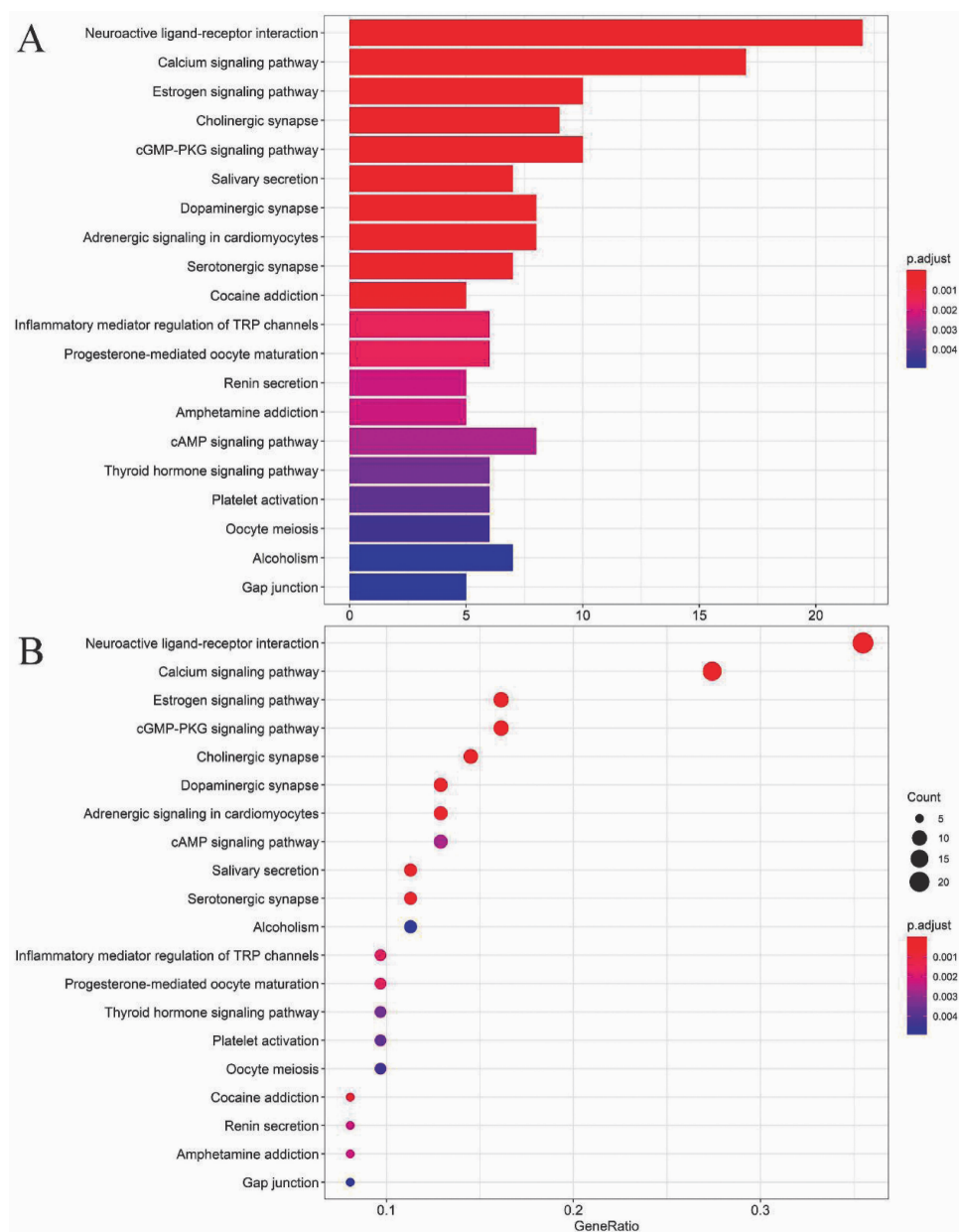


图 7 关键靶点的 GO 功能富集分析柱状图与气泡图

治疗胃癌并具有较好疗效。例如活性分子槲皮素属于黄酮一类，可抑制 PI3K/Akt 通路来诱导癌细胞发生凋亡^[32]。另外，甾醇类化合物如 β -谷甾醇等可扰乱细胞信号通路来达到抑制胃癌发展等^[33]；蒽醌类可促进细胞凋亡并可调节下游蛋白家族的成员，最终也诱导细胞启动凋亡程序^[34-37]。因此 2-羟基-3-甲基蒽醌运用于多种肿瘤治疗^[38]。以上结果表明本研究筛选活性成分的准确性，以及半枝莲-白花蛇舌草具有抗癌，抗炎与调节免疫等功能。

通过网络分析发现 PIM1、CDK2、MAPK14 为主要的靶点，有可能是在胃癌治疗网络中的关键基因靶

点。PIM1 参与到多种肿瘤发展过程^[39]，如 PIM1 相应基因无表达抑制了胃癌细胞增殖且促进其凋亡^[40]。CDK2 可以正向调节细胞的周期，并于某些恶性肿瘤中大量表达^[41]。因此，半枝莲-白花蛇舌草可能通过抑制 CDK2 的过表达来降低胃癌的恶性率与增殖率。此外，高表达的 MAPK14 可抑制细胞凋亡^[42]，半枝莲-白花蛇舌草可能通过抑制 MAPK14 的表达来对抗胃癌发展进程。

在系统药理学的数据挖掘与分析之后，筛选出与半枝莲-白花蛇舌草有效成分对应的基因靶点结合度最高的通路，分别为 Calcium、cGMP-PKG 与 Estrogen

信号通路。研究发现其中钙离子通路可调节胃癌的病理进程^[43];cGMP-PKG 信号通路亦可以调节激活下游钙离子通路^[44],即半枝莲-白花蛇舌草有可能通过降低细胞内部钙离子浓度从而达到抑制胃癌的目的;在雌激素信号通路中,高浓度的雌激素起到减缓、抑制胃癌细胞生长、增殖的作用,反之促进其功能,表明半枝莲-白花蛇舌草可能影响雌激素信号通路表达最终促进胃癌细胞发生凋亡。

综上,已有研究表明半枝莲-白花蛇舌草可以有效抑制多种胃癌细胞增殖生长^[45-48],且已有报道其用于临床作为辅助治疗胃癌,可见明显效果且可靠安全^[49-51]。由于其对胃癌治疗的具体机制研究尚不多见,因此本研究阐释了基于分子网络研究半枝莲-白花蛇舌草治疗胃癌的多尺度作用机制,为中药多途径、多靶点、协同作用机制方面的研究奠定了一定的理论基础,对半枝莲-白花蛇舌草运用于胃癌治疗提供一定的中医理论依据。

参考文献:

- [1] 谷建斌,张国欣,张玉斌,等.胃癌组织中 LncRNA SNHG3 的表达及意义[J].河北医药,2020,42(23):3534-3537.
- [2] 刘瑾,高源,徐农.胃癌靶向治疗的现状和研究进展[J].肿瘤学杂志,2018,24(12):1147-1152.
- [3] RAWICZ-PRUSZYŃSKI K,VAN SANDICK J W,MIELKO J,et al. Current challenges in gastric cancer surgery:European perspective[J]. Surg Oncol,2018,27(4):650-656.
- [4] 曹凯琪,高晋生.关于白花蛇舌草治疗恶性肿瘤的中西医理论基础研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(93):90-92.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020 年版一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:122-123.
- [6] 刘莹,张世超.基于网络药理学的白花蛇舌草-半枝莲抗肿瘤作用机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(8):27-31.
- [7] 逢雪梦,郑心.白花蛇舌草-半枝莲药对治疗非小细胞肺癌的网络药理学研究[J].山东中医药大学学报,2021,45(4):474-480.
- [8] 闫辉,吕青涛.白花蛇舌草、半枝莲及其药对抗肿瘤活性的研究进展[J].现代肿瘤医学,2015,23(22):3353-3356.
- [9] 罗金强,刘宏斌.半枝莲、白花蛇舌草抗肿瘤的研究进展[J].现代肿瘤医学,2014,22(2):481-484.
- [10] 王嘉俊,李双蕾,李梦瑶.中药药对的现代认识与研究[J].中医杂志,2016,57(8):701-704.
- [11] 阮祥美,余莹,胡玲.“半枝莲-白花蛇舌草”药对治疗胃癌的网络药理学作用机制分析[J].中华中医药学刊,2020,38(11):176-180.
- [12] YANG Y F,LI Y,WABG J H,et al. Systematic investigation of Ginkgo Biloba Leaves for treating cardio-cerebrovascular diseases in an animal model[J]. ACS Chem Biol,2017,12(5):1363-1372.
- [13] LI Y,WANG J H,LIN F,et al. A methodology for cancer therapeutics by systems pharmacology-based analysis:a case study on breast cancer-related traditional Chinese Medicines[J]. PLoS One,2017,12(1):e0169363.
- [14] WANG J H,LI Y,YANG Y F,et al. A new strategy for deleting animal drugs from traditional Chinese Medicines based on Modified Yimusake Formula[J]. Sci Rep,2017,7(1):1504.
- [15] 李索咪,徐辉辉,朱均晶,等.基于网络药理学探讨白花蛇舌草-半枝莲抗肝细胞癌的作用机制[J].浙江中医药大学学报,2020,44(11):1113-1123.
- [16] 钟悦,綦向军,林曼迪,等.基于网络药理学探讨穿心莲抗癌的作用机制[J].广州中医药大学学报,2021,38(3):583-589.
- [17] WEI M Q,LI H,LI Q F,et al. Based on network pharmacology to explore the molecular targets and mechanisms of Gegen Qinlian Decoction for the treatment of ulcerative colitis[J]. Biomed Res Int,2020,2020:5217405.
- [18] OU C,SONG H P,ZHOU Y S,et al. Exploring the molecular mechanism of Qing Guang An Granule in treating glaucoma using network pharmacology and molecular docking[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2020,2020:8824150.
- [19] 王倩,袁莉莉,张永玲,等.石菖蒲-郁金配伍治疗癫痫的网络药理学研究[J].中国中药杂志,2019,44(13):2701-2708.
- [20] 刘泉,许云,徐银莹,等.白花蛇舌草治疗子宫肌瘤机制的网络药理学研究[J].中药新药与临床药理,2020,31(9):1070-1078.
- [21] LIU X K,WU J R,ZHANG D,et al. A network pharmacology approach to uncover the multiple mechanisms of hedyotis diffusa willd. on colorectal cancer[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2018,2018:6517034.
- [22] 王单单,郭丽娜,裴媛,等.基于网络药理学的半枝莲-白花蛇舌草药对作用机制分析[J].药物评价研究,2020,43(2):206-212.
- [23] 徐楚楚,苏晓兰,潘雨烟,等.基于网络药理学的白花蛇

- 舌草-半枝莲药对治疗胃癌前病变作用机制研究[J]. 北京中医药, 2021, 40(8): 901-906.
- [24] 张伯瑞, 何世勇, 乔艳岭, 等. 基于中医传承辅助平台研究含半枝莲-白花蛇舌草药对方剂的组方规律[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(9): 2291-2294.
- [25] 王艳杰, 杨彦娟, 康蕊荣. 白花蛇舌草、半枝莲药对其不同提取部位抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 105-109.
- [26] 伍友春, 张昆, 康志龙, 等. 白花蛇舌草醇提物和半枝莲醇提物联用抗胰腺癌作用及机制研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(7): 1233-1238.
- [27] 祁建宏, 董芳旭. 黄酮类化合物药理作用研究进展[J]. 北京联合大学学报, 2020, 34(3): 89-92.
- [28] 刘志强, 王博龙. 基于网络药理学探讨白花蛇舌草主要成分的抗癌机制[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1827-1832.
- [29] 朱艺, 李琛, 李洪亮, 等. 何首乌中相关蒽醌类化合物抗癌作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 196-205.
- [30] 邱颖, 汪家龙. 三种天然倍半萜类化合物抗癌作用及机制研究进展[J]. 锦州医科大学学报, 2020, 41(2): 109-112.
- [31] SHEN X S, SI Y Q, WANG Z, et al. Quercetin inhibits the growth of human gastric cancer stem cells by inducing mitochondrial-dependent apoptosis through the inhibition of PI3K/Akt signaling[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(2): 619-626.
- [32] 赵静, 秦艳, 左巍, 等. 植物来源的黄酮类化合物抗体的制备和应用研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(4): 284-292.
- [33] 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.
- [34] 万小旭, 张行, 王佳贺. 白花蛇舌草的有效成分 2-羟基-3-甲基蒽醌通过 Fas/FasL 信号通路诱导卵巢癌细胞凋亡[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1405-1409.
- [35] SHI P, ZHANG Y, TONG X W, et al. Dihydrotestosterone induces p27 degradation via direct binding with SKP2 in ovarian and breast cancer[J]. Int J Mol Med, 2011, 28(1): 109-114.
- [36] KUO Y J, YANG J S, LU C C, et al. Ethanol extract of *Hedyotis diffusa* willd upregulates G0/G1 phase arrest and induces apoptosis in human leukemia cells by modulating caspase cascade signaling and altering associated genes expression was assayed by cDNA microarray [J]. Environ Toxicol, 2015, 30(10): 1162-1177.
- [37] 孙超, 吴铭杰, 江泽群, 等. 白花蛇舌草有效成分 2-羟基-3-甲基蒽醌通过 IL-6/STAT3 信号通路诱导肝癌细胞凋亡作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5346-5350.
- [38] WANG J H, SHU L H, YANG L L, et al. 2-Hydroxy-3-methylantraquinone from *Hedyotis diffusa* WILLD induces apoptosis via alteration of Fas/FasL and activation of caspase-8 in human leukemic THP-1 cells[J]. Arch Med Res, 2011, 42(7): 577-583.
- [39] YAN B, YAU E X, SAMANTA S, et al. Clinical and therapeutic relevance of PIM1 kinase in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(2): 188-197.
- [40] 王月颖, 耿哲, 傅思武. siRNA 沉默 PIM1 基因表达对人胃癌 MKN-45 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(17): 2927-2932.
- [41] 刘雷, 陈国昌, 宋振云, 等. Runx3、Smad4、Cdk2、p21 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 胃肠病学, 2015, 20(10): 597-601.
- [42] 杨甜, 吴八路, 江宏强, 等. MAPK14 与胃癌放疗抵抗机制实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(21): 1599-1605.
- [43] XIE R, XU J Y, XIAO Y F, et al. Calcium promotes human gastric cancer via a novel coupling of calcium-sensing receptor and TRPV4 channel [J]. Cancer Res, 2017, 77(23): 6499-6512.
- [44] PEARCE L R, KOMANDER D, ALESSI D R. The nuts and bolts of AGC protein kinases[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(7): 9-22.
- [45] 范燕燕, 陈有志, 卢英恺, 等. 白花蛇舌草-半枝莲药对组分对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、线粒体自噬及凋亡的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 130-135.
- [46] 高山, 宋高臣, 许晓义. 半枝莲多糖对胃癌细胞 SGC-7901 的细胞活性影响[J]. 中外医学研究, 2017, 15(15): 1-2.
- [47] 满其倩, 左琳, 吕青涛. 半枝莲抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2251-2253.
- [48] 陈爱东, 朱正日, 陈东麟. 半枝莲多糖对小鼠胃癌模型中 P21 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国药物经济学, 2013, 8(6): 296-297.
- [49] 梅全喜, 林慧. 白花蛇舌草抗肿瘤药理及其临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21(47): 4508-4510.
- [50] 韩锋. 白花蛇舌草的临床应用[J]. 中国医药学报, 1994, 9(6): 34-35.
- [51] 武桂荣. 大有发展前途的癌症用药-白花蛇舌草[J]. 药物与人, 1994, 1(2): 41-42.