

基于网络药理学探讨仙鹤草治疗结肠癌的作用机制

杨云英,何莎莎,王岩,陈勇,王成涛

中山大学附属第一医院放射治疗科,广东 广州 510080

【摘要】 目的 基于网络药理学,探究仙鹤草对治疗结肠癌(Colon cancer)可能的作用机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库以及文献查阅,检索并收集仙鹤草成分的活性成分及其对应的靶标。通过 Uniprot 数据库和人类基因组注释数据库(Genecards),收集与结肠癌相关的靶标,并与药物成分所对应的靶标相比较,筛选出共同部分,获得仙鹤草与结肠癌重合的潜在靶基因。使用 Cytoscape 3.6.0 软件构建仙鹤草的“候选成分-作用靶标”网络。使 omicsshare 平台将药物靶蛋白和疾病靶点相映射,并绘制 Venn 图。结合 string 数据库及 Cytoscape 软件中的 Generate style from statistics 工具,构建蛋白质相互作用网络。通过 Systems Dock Web Site 网络服务器与仙鹤草的活性成分进行分子对接。利用 Database for Annotation, Visualization and Integration Discovery (DAVID)生物信息资源数据库,对仙鹤草的作用靶标进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析和 GO 分类富集分析。**结果** 共从仙鹤草中筛选得到 5 个候选活性成分,包括 ellagic acid(鞣花酸)、kaempferol(山奈酚)、(+)-catechin、luteolin(木犀草素)、quercetin(槲皮素),和 158 个作用靶标,包括丝苏氨酸激酶(AKT1),肿瘤抑制基因 p53(TP53),白介素-6(IL-6),血管内皮生长因子(VEGF)、氨基端激酶(c-JUN)等,主要涉及低氧诱导因子 1(HIF-1),磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)等信号通路。**结论** 本研究基于网络药理学的方法初步预测了仙鹤草治疗结肠癌的可能的作用机制,为后续的深入研究提供了方向。

【关键词】 仙鹤草; 结肠癌; 网络药理学; 靶标; 信号通路

Mechanism of Agrimonia pilosa on Colon Cancer Based on Network Pharmacology

YANG Yun-ying, HE Sha-sha, WANG Yan, CHEN Yong, WANG Cheng-tao

Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080 China

【Abstract】 Objective To explore the possible mechanisms of Agrimonia pilosa in the treatment of Colon cancer based on the network pharmacology. **Methods** The candidate active components and targets of Fructus Ligustri Lucidi and Ecliptae Herba were obtained through retrieval of the traditional Chinese medicine (TCM) systems pharmacology database (TCMSP) and literatures. Through Uniprot database and the human genome database (GeneCards), the overlapping genes of Agrimonia pilosa and Colon Cancer were collected. The “candidate active components-targets” network of Fructus Ligustri Lucidi and Ecliptae Herba was built with Cytoscape 3.6.0 software. Drug target proteins and disease targets were mapped, and Venn map was drawn by Omicsshare database. Major targets interaction network was formed by using String database and “Generate style from statistics” tool in Cytoscape 3.6.0 software. Molecular docking with active components was carried out by Systems Dock Web Site. The Gene Ontology (GO) classification enrichment analysis and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis for the targets were carried out in DAVID database. **Result** Totally 5 active components, including ellagic acid, kaempferol, (+)-catechin, luteolin, quercetin and 158 targets, including Protein kinase B (AKT1), Tumor suppressor gene p53 (TP53), Interleukin - 6 (IL-6), Vascular endothelial growth factor (VEGF), N-terminal kinase (JUN) of Agrimonia pilosa were collected. Agrimonia pilosa exerts its effects on Colon Cancer mainly by

作者简介:杨云英,主管护师,Email:gzyangyy.hui@163.com

通讯作者:王成涛,主治医师,Email:ct_wang@163.com

acting on signal pathways, including Hypoxia inducer factor-1 (HIF-1), Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K/Akt), Pathways in cancer, Tumor necrosis factor (TNF) and Cell cycle. **Conclusion** Based on the methodology of network pharmacology, this study preliminarily predicted the major targets and pathways of *Agrimonia pilosa* in the treatment of colon cancer, providing a direction for further studies.

【Key words】 *Agrimonia pilosa*; Colon cancer; Network pharmacology; Target; Pathway

结肠癌是临床常见的消化系统肿瘤之一^[1], 据2018年流行病学资料显示, 其发生率及死亡率分别居全球恶性肿瘤第四位及第三位^[2]。目前, 结肠癌的病因和发病机制尚不完全清楚。虽然根治性手术及药物治疗极大的改善了结肠癌患者的预后^[3-4], 但治疗过程中, 对患者的部分正常组织器官产生不可逆的损伤^[5]。近年来, 中药对肿瘤患者的防治效果已取得显著进步。研究表明, 中药某些成分能够抑制肿瘤生长, 得到了广泛的认可^[6-7]。

仙鹤草为蔷薇科植物龙牙草的干燥地上部分, 传统中药学表明其有收敛、截疟、止痢、解毒、补虚等功效, 常用于治疗咯血、吐血、崩漏下血、疟疾、血痢、痢疮毒、阴痒带下、脱力劳伤等疾病^[8-9]。现代药理学研究发现, 仙鹤草具有潜在的抑制肿瘤调节免疫的功能。仙鹤草可明显抑制肝癌细胞株 HepG2 的增殖^[10]; 并对 Mgc803, SPC-A-1 和Hela细胞的裸鼠皮下瘤具有明显抑制作用^[11]。然而对于仙鹤草在结肠癌中的抗肿瘤作用缺乏报道。单一的体外实验或动物实验具有很大的局限性, 难以获得其在体内具体作用的机制网络。考虑到仙鹤草治疗疾病涉及多成分, 多靶标, 多通路的特点。本研究基于网络药理学的思路和方法, 获取仙鹤草主要活性成分, 筛选出核心的靶标基因和主要涉及通路, 建立“成分-靶标-通路-疾病”网络, 探究仙鹤草治疗结肠癌的可能机制, 为后期临床应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 药物活性成分和对应靶标的获取 通过中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSp (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)^[12]以“仙鹤草”为关键词, 检索获得其化学成分。根据文献报道及数据库推荐^[13-14], 在检索结果中以口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为限定条件进行筛选, 获得仙鹤草中能被人体以药物成分吸收的候选活性成分。同时在数据库中提取仙鹤草各活性成分所对应的靶

标蛋白。

1.2 活性成分预测靶标所对应靶标基因的获取 通过 Uniport 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 检索仙鹤草活性成分所对应候选靶标的蛋白名称, 限定物种为“human(人)”, 获取候选靶标蛋白相对应的基因名和对应的 Uniprotkb。

1.3 结肠癌相关靶标基因的获取 通过在人类基因组注释数据库 (Genecards) 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中以“colon cancer”或“colonic neoplasms”为关键词检索与结肠癌相关靶标基因。将所得的相关靶标基因和仙鹤草主要活性成分所对应的候选靶标基因录入 Excel 表格, 通过 Excel 中的“SUMIF”函数, 对仙鹤草主要活性成分的候选靶标基因与结肠癌相关靶标基因进行对比, 筛选出其中的共同靶标基因, 作为仙鹤草治疗结肠癌的潜在作用靶标。

1.4 成分-作用靶标网络构建与分析 将未能作用于结肠癌相关靶标的活性成分剔除, 再将剩余的活性成分与治疗结肠癌的潜在作用靶标导入 Cytoscape 3.6.0 软件, 构建其成分-作用靶标网络。

1.5 核心靶标相互作用网络构建与分析 将仙鹤草对治疗结肠癌潜在靶标基因导入 string 网络数据库 (<https://string-db.org/>), 限定物种为“Homo sapiens”, 检索获得靶标蛋白相互作用关系, 保存 TSV 格式文件。将 TSV 文件导入 Cytoscape 3.6.0 软件中, 并用 Network Analyzer 工具进行网络分析, 获得 Degree 值(连接度)。通过 Cytoscape 3.6.0 软件展示蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 导出 PNG 格式文件为蛋白相互作用网络图。

1.6 分子对接 分子对接通过电脑模拟, 并计算相关化学物理参数, 预测配体与受体的结合亲和性和构象。System Dock Web Site 能实现分子对接, 并评估配子-受体的结合潜力。基于所得的蛋白相互作用网络, 筛选 Degree 值排名前五的靶标, 将其导入 System Dock Web Site 服务器 (<http://systemsdock.unit.oist.jp/iddp/home/index>) 中, 与仙鹤草的主要活性成分进行对接, 基于对结果所显示 Docking 评分

的分析,评估仙鹤草的主要活性成分与核心靶标基因之间的结合潜力。

1.7 生物学过程与通路分析 将“仙鹤草”的作用靶标基因的 Uniprotkb 导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 形成一个基因列表, 对该列表进行 Gene Ontology (GO) 分类富集分析和 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 通路富集分析, 保存结果。选取满足 KDR 值(即 Q 值) 少于 0.05 的通路, 并根据 KDR 值升序排序, 选取前 20 条通路, 使用 OmicShare 网站 (<http://www.omicshare.com/>) 绘制高级气泡图。

1.8 成分-靶标-通路网络构建 对富集基因数最多的 20 条 KEGG 通路进行分析, 并结合文献检索, 筛选出可能与治疗结肠癌相关的通路, 找出仙鹤草对治疗结肠癌富集在这些通路上的靶标, 并与药物相应的候选活性成分相匹配。结合上述三者, 利用 Cytoscape 3.6.0 构建出“成分-靶标-通路”网络关系图。

2 结果

2.1 仙鹤草活性成分与候选靶标基因的获取 通过 TCMSMP 数据库获得仙鹤草的化学成分共 41 个, 以口服利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为限定条件, 筛选出仙鹤草中能被人体以药物成分吸收的候选

活性成分 5 个: ellagic acid (鞣花酸)、kaempferol (山奈酚)、(+)-catechin、luteolin (木犀草素)、quercetin(槲皮素)。见表 1。同时在数据库中提取仙鹤草各活性成分所对应的靶标蛋白。

2.2 仙鹤草抗结肠癌的候选靶标基因预测 通过 Uniprot 数据库中获得靶标蛋白相对应的基因名。并将所得的靶标基因与 GeneCards 数据库中收集的结肠癌相关基因进行对比, 筛选出其中共同的靶标基因共 158 个, 即为仙鹤草治疗结肠癌潜在的靶标基因。见图 1, 表 2。

2.3 构建成分-靶标网络 在 Cytoscape3.6.0 软件中导入仙鹤草的活性成分和与结肠癌相关的作用靶标, 构建成分-靶标网络(图 2)。此网络共包括节点 164 个, 其中 5 个节点为活性成分, 158 个节点为作用靶标, 边 248 条。红色正六形代表仙鹤草, 黄色菱形节点代表仙鹤草的活性成分, 绿色圆形节点代表活性成分作用靶标基因, 而边则代表活性成分与靶标的关系。由图可知, 不同的靶标基因可对应相同的活性成分, 同一靶标基因也可与不同的活性成分相对应, 可见仙鹤草治疗结肠癌具有多成分、多靶标基因的特点。

2.4 核心靶标相互作用网络及分析 将仙鹤草可能与结肠癌相关的 158 个靶标基因导入 string 数据库中, 获取其相互作用关系图并保存, 使用 Cytoscape 3.6.0 构建相互作用网络(图 3), 此网络

表 1 仙鹤草活性成分

NO	药物	英文名称	OB(%)	DL
1	仙鹤草	ellagic acid	43.06	0.43
2	仙鹤草	kaempferol	41.88	0.24
3	仙鹤草	(+)-catechin	54.83	0.24
4	仙鹤草	luteolin	36.16	0.25
5	仙鹤草	quercetin	46.43	0.28

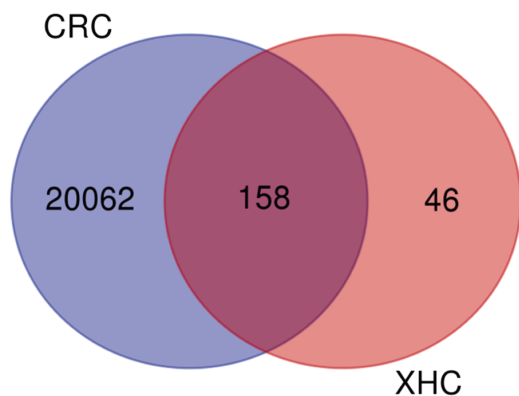


图 1 仙鹤草目标靶基因数目

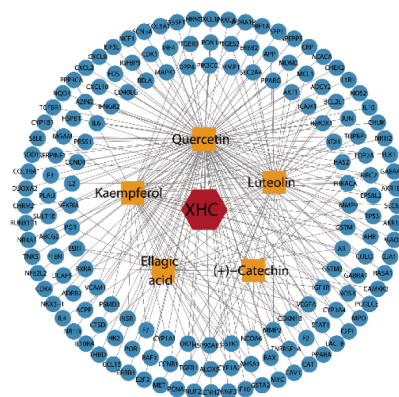


图 2 仙鹤草的活性成分-靶标基因网络

表2 仙鹤草潜在作用靶标信息

NO.	Target	uniprotkb	NO.	Target	uniprotkb	NO.	Target	uniprotkb
1	MMP2	P08253	54	AZIN2	Q96A70	107	SULT1E1	P49888
2	MDM2	Q00987	55	AKT1	P31749	108	GSTK1	Q9Y2Q3
3	F10	P00742	56	F3	P13726	109	ICAM1	P05362
4	PGR	P06401	57	JUN	P05412	110	BCL2L1	Q07817
5	ADCY2	Q08462	58	AR	P10275	111	SERPINE1	P05121
6	IL1R1	P14778	59	APP	P10275	112	NOS2	P35228
7	COLQ	Q9Y215	60	DCAF5	Q9Y4B6	113	CCNB1	P14635
8	SLC6A2	P23975	61	COL19A1	Q14993	114	MET	P08581
9	AKR1B10	O60218	62	POR	P16435	115	GSTA2	P09210
10	TNKS	O95271	63	HMOX1	P09601	116	VEGFA	P15692
11	FOS	P01100	64	GSTM1	P09488	117	SOD1	P00441
12	SLC2A4	P14672	65	TP53	P04637	118	NR4A1	P22736
13	NOS3	P29474	66	CYP1B1	Q64429	119	CXCL10	P02778
14	RASSF1	Q9NS23	67	DPP4	P27487	120	NFKBIA	P25963
15	HSPB1	P04792	68	CXCL11	O14625	121	RXRA	P19793
16	PSMD3	O43242	69	IL2	P60568	122	DUOXA2	Q1HG44
17	CRP	P02741	70	BAX	Q07812	123	TGFBR1	P36897
18	NR1I3	Q14994	71	MMP9	P14780	124	IL6	P40189
19	SPP1	P10451	72	XDH	P47989	125	ABCG2	Q9UNQ0
20	NUF2	Q9BZD4	73	CDK1	P06493	126	MAOB	P27338
21	STAT1	P42224	74	CYP1A1	P04798	127	TOP2A	P11388
22	MAPK1	P28482	75	CHRM1	P11229	128	IGF1R	P08069
23	CAT	P04040	76	NCF1	P14598	129	CAV1	Q03135
24	PRKACA	P17612	77	IL10	P22301	130	RELA	Q04206
25	LACTB	P83111	78	NKX3-1	Q99801	131	HIF1A	Q16665
26	E2F1	Q01094	79	ERBB2	P04626	132	INSR	P06213
27	PPARG	P37231	80	E2F2	Q14209	133	CAMKK2	Q96RR4
28	CHUK	O15111	81	PTGES2	Q9H7Z7	134	AKR1C3	P42330
29	HK2	P52789	82	IL10RA	Q13651	135	NR1I2	O75469
30	CHRM2	P08172	83	RASA1	P20936	136	CD40LG	P29965
31	PRKCA	P17252	84	IGFBP3	P17936	137	CYP3A4	P08684
32	SCN5A	Q14524	85	ACACA	Q13085	138	PRSS1	P07477
33	BIRC7	Q96CA5	86	PON1	P27169	139	PCOLCE	Q15113
34	F7	P08709	87	SELE	P16581	140	PPP3CA	Q08209
35	AHR	P35869	88	THBD	P07204	141	F2	P00734
36	NFE2L2	Q16236	89	GABRA2	P47869	142	CCND1	P24385
37	TNFRSF1A	P19438	90	IRF4	Q15306	143	TGFB1	P01137
38	MYC	P01106	91	MGAM	O43451	144	IL4	P05112
39	MMP1	P03956	92	ELK1	P19419	145	HSP90AB1	P08238
40	NCOA6	Q14686	93	NQO1	P15559	146	EPS8L2	Q9H6S3
41	MMP3	P08254	94	EIF3L	Q9Y262	147	CCL13	Q99616
42	CXCL2	P19875	95	HAS2	Q92819	148	PLAU	P00749
43	CHEK2	O96017	96	RUNX1T1	Q06455	149	PTEN	P60484
44	DIO1	P49895	97	ESR1	P03372	150	ALOX5	P09917
45	PTGER3	P43115	98	CDK4	P11802	151	GJA1	P17302
46	MPO	P05164	99	COL8A1	P27658	152	CDKN1B	P46527
47	IFNGR2	P38484	100	GABRA1	P14867	153	RAF1	P04049
48	ACPP	P15309	101	GSTM2	P28161	154	ADRA1B	P35368
49	MCL1	Q07820	102	TOPBP1	Q92547	155	PCNA	P12004
50	CYP1A2	P05177	103	KCNH2	Q12809	156	PPARA	Q07869
51	AHSA1	O95433	104	CXCL8	P10145	157	NPEPPS	P55786
52	PIK3CG	P48736	105	ADRB2	P07550	158	VCAM1	P19320
53	ERBB3	P21860	106	CTSD	P07339			

共包括此网络共包括节点 158 个,边 2063 条。图中 degree 越大则节点越大、颜色越深,结果提示仙鹤草治疗肠癌靶标中 Degree 最高的 10 个靶标基因为包括 AKT1,TP53,IL-6,VEGFA,JUN,MAPK1,MYC,MMP9,CXCL8,ERS1。

2.5 GO 和 KEGG 通路富集分析 利用 DAVID 数据库对仙鹤草活性成分对应的潜在靶标基因进行 GO 和 KEGG 分析。筛选 KDR 值 (Q 值)<0.05 的通路,其中 KDR 值越小的通路,与仙鹤草治疗结肠癌关系越为密切。

GO 富集分析包括细胞组分 (cellular component, CC),分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)3 个部分。GO 分析结

果显示,CC 分析 (图 4) 中为 Extracellular space, Cytosol, Mitochondrion, Plasma membrane, Membrane raft 等;

BP 分析(图 5)中为 Response to drug,Positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter,Positive regulation of transcription,Cellular response to hypoxia,Negative regulation of apoptotic process 等。

MF 分析 (图 6) 中为 Enzyme binding, Protein

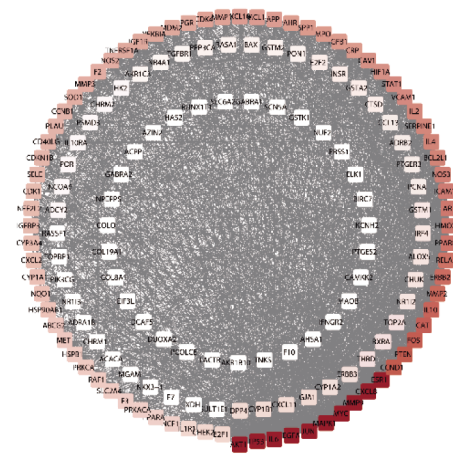


图 3 仙鹤草靶标基因相互作用关系图

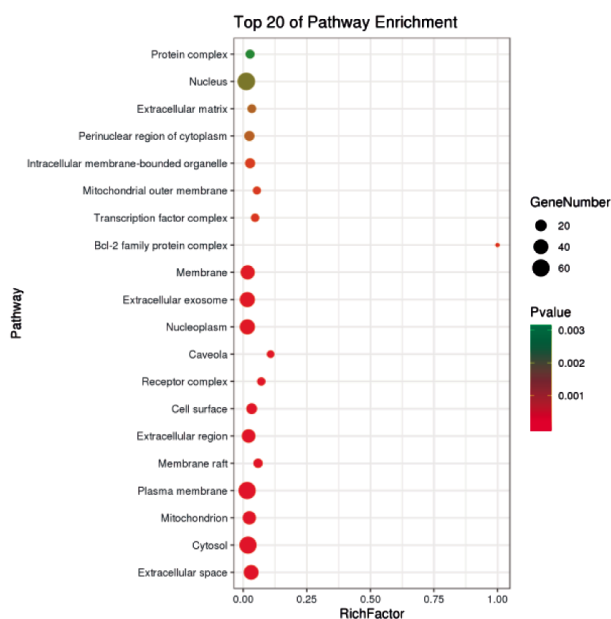


图 4 GO 富集分析细胞组分结果



图 5 GO 富集分析分子功能结果



图 6 GO 富集分析生物过程结果

binding, Identical protein binding RNA polymerase II transcription factor activity, Transcription factor binding, Protein heterodimerization activity 等;

而 KEGG 通路富集分析发现(图 7)仙鹤草治疗结肠癌的靶标基因主要富集 Pathways in cancer, HIF -1 signaling pathway, PI3K -Akt signaling pathway, TNF signaling pathway, Cell cycle 等通路。

2.6 构建成分-靶标-通路网络 通过文献检索与阅读,在排名前 20 的 KEGG 通路中筛选出可能与结肠癌相关的通路,并将其与仙鹤草的活性成分、作用靶标基因三者结合,构建成分-靶标-通路多维网络图(图 8)。其中红色正六边形节点代表

药物,黄色正方形节点代表与结肠癌相关的活性成分,蓝色圆形节点代表潜在靶标基因,绿色菱形节点代表与结肠癌相关通路。分析网络图可知,仙鹤草治疗结肠癌涉及的活性成分共 5 个,包括 ellagic acid, kaempferol、(+)-catechin、luteolin、quercetin。上述活性成分主要作用于 AKT1, TP53, IL-6, VEGFA, JUN, MAPK1, MYC, MMP9, CXCL8, ERS1 等靶标基因,涉及 Pathways in cancer, HIF -1 signaling pathway, PI3K -Akt signaling pathway, TNF signaling pathway, FoxO signaling pathway 等信号通路。

3 讨论

传统用法中仙鹤草常被广泛用于止血及妇科疾病的治疗^[8],近年来,部分研究表明仙鹤草可作为一种潜在的抗肿瘤药物,在提高结肠癌患者化疗疗效,改善结肠癌患者生存质量,提高患者生存率等方面表现出独特的优势^[9-10]。但其具体作用机制尚不明确。网络药理学可为分析中药材多组分疾病防治机制提供强大的数据分析工具。因此,基于网络药理学的原理和方法,探究仙鹤草治疗结肠癌的作用机制,为其治疗结肠癌提供证据支持,有利于其临床上的进一步推广使用,并为更高层次的研究奠定基础。

本研究所收集的仙鹤草治疗结肠癌的主要活性成分包括 ellagic acid(鞣花酸)、kaempferol(山奈酚)、(+)-catechin、luteolin(木犀草素)、quercetin(槲皮苷)。槲皮苷是一种天然的小分子黄酮类化

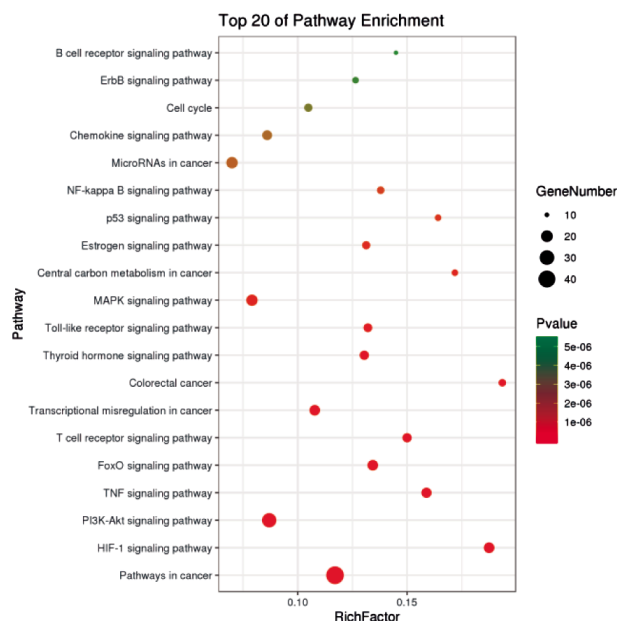


图 7 KEGG 通路富集分析结果

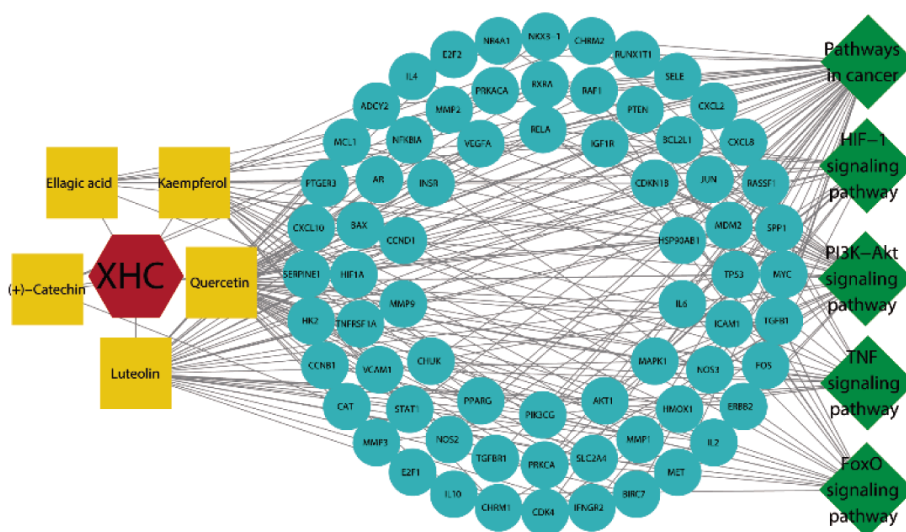


图 8 仙鹤草成分-靶标-通路多维网络图

合物。相关药理研究表明,槲皮苷可通过调节 Sestrin 2-AMPK-mTOR 信号途径诱导 HCT116 结肠癌细胞凋亡,发挥抗结肠癌作用^[15]。山奈酚通过诱导细胞周期阻滞和 p53 介导的线粒体凋亡通路抑制人结肠癌 SW480 细胞增殖^[16]。木犀草素不仅可抑制结肠癌细胞 HT-29 增殖,还可抑制其迁移及上皮间质转化过程,从而抑制结肠癌的转移^[17]。本研究中的“成分-靶标”网络、靶标相互作用网络体现了仙鹤草多成分、多靶标治疗结肠癌的特点,作用机制复杂多样。分子对接试验结果提示仙鹤草活性成分和关键靶标之间结合能力良好,提示本实验的数据与结果较为可靠,具有较高的参考价值。

同时发现,仙鹤草治疗结肠癌的 158 个潜在靶标基因,主要功能靶标涉及 AKT1, TP53, IL-6, VEGFA, JUN 等,GO 生物功能及 KEGG 信号通路富集提示与 HIF-1 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway 等信号通路密切相关。研究表明慢性缺氧环境是肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭能力的重要促进因素^[18-19]。缺氧环境下,细胞内 PI3K/Akt 信号通路下游细胞分子 AKT1 表达上调^[20],而血管内皮因子(VEGF)表达上调,参与肿瘤新生血管形成,促进细胞耐受缺氧环境,促进肿瘤生成^[21],因此 HIF-1 细胞通路活化是结肠癌发生的重要机制之一^[22]。文献报道炎症反应伴随结肠癌发生发展过程,IL-6 是一种常见的细胞因子,与结肠癌发病密切相关^[23-24],炎症因子可直接发挥免疫抑制作用,刺激结肠癌中血管生成,促进肿瘤细胞生成^[25-26]。P53 是最早发现的抑癌基因之一,其突变是肿瘤发生的一个关键因素^[27],在结肠癌中,P53 可能主要与细胞凋亡密切相关^[28-29]。研究结果表明,奥沙利铂是通过激活 P53 信号通路发挥抗结肠癌的治疗作用^[30]。c-JUN 作为细胞转录相关蛋白,是细胞周期的重要调节因子,研究表明,结肠癌患者中 c-JUN 转录活性明显增强,并激活并启动 cyclinD1 的表达,加速肿瘤细胞由 G0/G1 向 S 期转化,促进肿瘤细胞增殖^[31-32]。由此可见,仙鹤草在治疗结肠癌中可能的机制为:①降低肿瘤细胞对缺氧的耐受性,促进肿瘤细胞凋亡;②调节机体免疫功能,抑制局部炎症反应,抑制肿瘤局部血管形成;③抑制癌症相关因子,抑制细胞增殖。

综上所述,本研究表明仙鹤草治疗结肠癌主要的活性成分可能为 ellagic acid (鞣花酸)、

kaempferol(山奈酚)、(+)-catechin、luteolin(木犀草素)、quercetin(槲皮苷)等,这些活性成分通过作用于 AKT1, TP53, IL-6, VEGFA 和 JUN 等靶标以及调节 HIF-1 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway 等通路,发挥治疗作用。然而,本研究仅在分子水平初步预测仙鹤草的作用机制,但仍需更多深入的研究,如使用仙鹤草体外干预结肠癌细胞,对其作用机制进一步阐明。

参考文献

- [1] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(4): 252-271.
- [2] 唐楠,王媛媛,沈丽达. 结肠癌相关基因研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(2): 207-209.
- [3] Umesalma S, Suolhandiran G. 2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010, 107(2): 650-655.
- [4] Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(10): 1797-1806.
- [5] Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(16): 3408-3419.
- [6] 王锐,任洋,杨婧. 中药调控下的 miRNA 差异表达抑制肝癌研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(3): 169-173.
- [7] 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.
- [8] 巴晓雨,何永志,路芳,等. 仙鹤草研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(5): 258-261.
- [9] 丁维俊,张天娥,王宇,等. 仙鹤草抗癌活性成分及机理探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 251-252.
- [10] 李玉祥,樊华,张劲松,等. 中草药抗癌的体外试验[J]. 中国医科大学学报, 1999, 30(1): 37-42.
- [11] 王思功,李予蓉,王瑞宁,等. 仙鹤草对人癌细胞裸鼠移植瘤的影响[J]. 第四军医大学学报, 1998, 19(6): 702-704.
- [12] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. Journal of cheminformatics, 2014, 6(1): 13.
- [13] Xu X, Zhang W, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. IJMS, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [14] Walters JR. New advances in the molecular and cellular biology of the small intestine [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2002, 18(2): 161-167.
- [15] Kim GT, Lee SH, Kim YM. Quercetin Regulates Sestrin 2-AMPK-mTOR Signaling Pathway and Induces Apoptosis via

- Increased Intracellular ROS in HCT116 Colon Cancer Cells[J]. *Journal of Cancer Prevention*, 2013;18 (3) :264-220.
- [16] 李暉,杜秉娜,张嵘,等.山奈酚对人结肠癌 SW48 细胞增殖的抑制作用[J].*沈阳药科大学学报*,2009,26(9):727-730.
- [17] 孟欣,仲维清,张欣荣.木犀草素抑制结肠癌 HT-29 细胞增殖、迁移及上皮间质转化的实验研究[J].*海南医学院学报*, 2017,23(21):2903-2905.
- [18] Branimi-Horn C, Mazure N, Pouyssegur J. Signalling via the hypoxia-inducible factor-1 α requires multiple posttranslational modifications [J]. *Cellular Signalling*, 2005, 17(1):1-9.
- [19] Krishnamachary B, Berg Dixon S, Kelly B, et al. Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cancer research*,2003,5(5):1138-1143.
- [20] 周晓黎,舒磊,廖艳,等.PI3K/AKT 通路在低氧环境下对结肠癌细胞 HIF-1 α 及糖酵解的作用[J].*华中科技大学学报(医学版)*,2018,47(2):203-206.
- [21] 唐康,程勇,庞云,等.缺氧诱导因子 1- α 参与结直肠癌细胞上皮间质转化及 DNA 同源重组修复的机制[J].*中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(6):766-772.
- [22] 杨光磊. 模拟缺氧条件下结肠癌细胞耐药及抗凋亡分子机制研究 [D]. 河北: 河北医科大学,2009. DOI:10.7666/d. y1637463.
- [23] 田赞,陈红,任常山.IL-6/STAT3 信号通路与结直肠癌关系的研究进展[J].*中华肿瘤防治杂志*,2010,17(6):475-478.
- [24] 李袁飞,赵和平,朱国强,等. 炎性反应微环境对结肠癌细胞上皮间质转化的作用[J].*中华消化杂志*,2014,(3):164-169.
- [25] 崔曼莉,张明鑫,张超,等.肿瘤相关性炎症与结肠癌[J].*世界华人消化杂志*, 2016,24(32):4343-4353.
- [26] Ning Y, Manegold PC, Hong YK, et al. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. [J]. *International Journal of Cancer*, 2011, 9(9): 2038-2049.
- [27] Li XL, Zhou J, Chen ZR, et al. p53 mutations in colorectal cancer --molecular pathogenesis and pharmacological reactivation[J]. *World J Gastroenterol*,2015, 21(1):84-93.
- [28] 张云,刘泽军,卢欣.P53 促凋亡蛋白家族和 p53 的相互作用与细胞凋亡的研究进展[J].*中国新医药*,2004,3(1):1-5.
- [29] 封晓昆,王贲士,王安娜,等.p53 及其凋亡刺激蛋白对结肠癌细胞自噬和凋亡影响机制探讨[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2015,22(10):752-757.
- [30] 侯庆生,赵红伟,公维鹏,等.奥沙利铂诱导结肠癌 HCT116 细胞凋亡过程中 p53 凋亡刺激蛋白 2 的磷酸化对 p53 促凋亡功能的影响[J].*中华肿瘤杂志*,2014,36(6):418-423.
- [31] Sherr CJ. D-type cyclins [J].*Trends Biochem Sci*,1995,20(5): 187-190.
- [32] Bakiri L, Lallemand D, Ella B M, et al. Cell cycle-dependent variations in c-Jun and JunB phosphorylation: a role in the control of cyclin D1 expression [J]. *EMBO J*,2000, 19(9): 2056-2068.