网络药理学联合GEO数据挖掘与分子对接探究桔梗-鱼腥草治疗非小细胞肺癌的作用机制

李永顺[1]，谢嘉嘉[2]，周继红[2]，张立[2]，陈树超[1]，欧阳子琛[1]

1. 广州中医药大学第七临床医学院，广东 深圳 518133
2. 深圳市宝安区中医院肺病科，广东 深圳 518133

［摘要］**目的：**通过网络药理学联合GEO数据挖掘以及分子对接技术探究桔梗-鱼腥草药对治疗非小细胞肺癌（NSCLC）的作用机制。**方法：**在中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）数据库搜集桔梗-鱼腥草活性成分及其作用靶点，在Gencards、OMIM和GEO数据库获取疾病相关靶点，将二者靶点取交集获取桔梗-鱼腥草与NSCLC的共同靶点，并使用Cytoscape3.9.0软件进行药物-活性成分-靶点互作网络构建获取核心成分。通过String网站对药物-疾病共同靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用分析得到核心靶点。使用Metascape平台对共同靶点进行GO及KEGG富集分析。最后运用AutoDock和PyMol软件对核心成分和核心靶点进行分子对接和可视化处理。**结果：**共获得药物活性成分7个，药物-疾病共同靶点139个。其中核心活性成分3个：槲皮素、木犀草素、山柰酚；核心靶点5个：TP53、AKT1、JUN、TNF、EGFR。GO分析得到2 281个相关条目。KEGG分析得到326条信号通路。分子对接显示槲皮素、木犀草素、山柰酚与TP53、AKT1、JUN、TNF、EGFR之间均具有较强亲和力。**结论：**桔梗-鱼腥草药对可能通过TP53、AKT1、JUN、TNF、EGFR等靶点和癌症通路、PI3K-AKT信号通路等途径发挥抗NSCLC的作用。

［关键词］非小细胞肺癌；桔梗-鱼腥草；网络药理学；GEO数据挖掘；分子对接
［中图分类号］R734.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）15-0138-08
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.15.025

Network Pharmacology Combined with GEO Data Mining and Molecular Docking to Explore the Mechanism of Action of Platycodonis Radix and Houttuyniae Herba in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

LI Yongshun[1], *XIE Jiajia*[2], *ZHOU Jihong*[2], *ZHANG Li*[2], *CHEN Shuchao*[1], *OUYANG Zichen*[1]

1. The Seventh Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518133, China; 2. Department of Pulmonary Disease, Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Guangdong 518133, China

Abstract：Objective：To explore the mechanism of action of Platycodonis Radix and Houttuyniae Herba in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) through network pharmacology combined with GEO data mining and molecular docking technology. **Methods：**The active ingredients and targets of Platycodonis Radix and Houttuyniae Herba were collected from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), and disease-related targets were obtained from Gencards, OMIM and GEO databases. The common targets of Platycodonis Radix and Houttuyniae Herba and NSCLC were obtained by intersection of the two targets, and the drug active ingredient target interaction network

［收稿日期］2022-11-17
［修回日期］2023-05-21
［基金项目］深圳市科技计划项目（JCYJ20210324131204012）
［作者简介］李永顺（1995-），男，在读硕士研究生，E-mail：1756398307@qq.com。
［通讯作者］谢嘉嘉（1976-），男，主任医师，E-mail：108752306@qq.com。

was constructed by using Cytoscape 3.9.0 software to obtain core components. Obtain core targets through protein protein-interaction analysis of drug disease common targets through String Website. Conduct GO and KEGG enrichment analysis on common targets using the Metascape platform. Finally, AutoDock and PyMol software were used to perform molecular docking and visualization of core components and core targets. **Results:** Obtained a total of 7 active ingredients and 139 drug disease common targets. Among them, there were three core active ingredients: quercetin, luteolin and kaempferol. And 5 core targets: TP53, AKT1, JUN, TNF, EGFR. GO analysis yielded 2 281 related items. KEGG analysis revealed 326 signal pathways. Molecular docking showed strong affinity between Quercetin, Luteolin and Kaempferol with TP53, AKT1, JUN, TNF and EGFR. **Conclusion:** Platycodonis Radix and Houttuyniae Herba may exert anti-NSCLC effects through targets such as TP53, AKT1, JUN, TNF, EGFR, as well as cancer pathways and PI3K-AKT signaling pathways.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Platycodonis Radix and Houttuyniae Herba; Network pharmacology; GEO data mining; Molecular docking

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一，在2021年全球癌症统计中，肺癌仍是死亡人数最多的癌症，在所有恶性肿瘤死亡病例中，约1/4是肺癌导致的[1]，而非小细胞肺癌（NSCLC）约占所有肺癌的75%[2]。虽然目前肺癌的治疗手段日益增多，包括手术切除、靶向治疗、免疫治疗、化疗等，但治疗效果仍不尽人意，5年生存率极低[3]。

肺癌归属于中医肺积范畴，现代医家多认为其病因病机与湿、毒、痰、瘀等相关[4]。桔梗为常见药食两用的药材，味辛、苦，性平，归肺经，具有宣肺祛痰、利咽排脓的功效[5]，临床多用于治疗肺系疾病。现代药理研究发现桔梗相关成分可以有效抑制肺癌细胞的生长增殖并诱导其凋亡[6]。鱼腥草味辛，微寒，归肺经，具有清热解毒、消痈排脓的功效[5]，为治疗肺系疾病的常用药物之一。现代药理研究发现，鱼腥草及其活性成分对多种肿瘤细胞的生长增殖有抑制作用[7]，可以明显降低苯并芘诱导的DNA损伤及炎症反应，从而预防肺癌的发生发展，并且推断鱼腥草可能是预防及治疗肺癌的有效候选药剂[8]。临床上使用桔梗-鱼腥草配伍治疗NSCLC疗效颇佳[9-10]。但目前尚无关于桔梗-鱼腥草治疗NSCLC的机制研究。本研究通过网络药理学联合GEO数据挖掘以及分子对接技术探究桔梗-鱼腥草药对治疗NSCLC的抗肿瘤成分及作用机制，为后续的临床应用和药物研究提供思路。

1 方法

1.1 搜集桔梗-鱼腥草活性成分与作用靶点 在中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）http://tcmspw.com./tcmsp.php[11]以桔梗、鱼腥草为关键词检索相关化学成分，以口服利用度（OB）≥30%和类药性（DL）≥0.18作为活性成分的筛选标准[12-13]，提取筛选出的活性成分及活性成分对应的药物作用靶点。最后使用Uniport蛋白数据库http://www.uniprot.org/[14]将药物作用靶点名称统一转换为基因名。

1.2 NSCLC数据集的获取及差异分析 在GEO数据库（http://www.ncbi.nim.nih.gov/geo/）检索NSCLC相关数据集，以样本量大于20，同时包含正常样本和疾病样本作为筛选条件，并对数据集进行质量控制和主成分分析，保证得到的数据集可用于差异分析。随后使用R软件对筛选得到的数据集进行归一化处理及差异分析，以$|\log_2 FC| \geq 1$，adj. $P < 0.05$为筛选标准得到差异表达基因（DEGs）。

1.3 NSCLC相关靶点和药物-疾病共同靶点的获取 在GenCards数据库（http://www.genecards.org/）[15]和OMIM数据库（https://www.omim.org/）以“Non-Small Cell Lung Cancer”为检索词搜集NSCLC已证实的靶点[16]，并与差异表达基因合并，得到尽可能多的疾病相关靶点。再利用韦恩图工具对药物作用靶点和疾病相关靶点取交集得到药物-疾病共同靶点。

1.4 药物-活性成分-靶点网络构建 将桔梗-鱼腥草、活性成分以及药物-疾病共同靶点三者对应信息导入Cytoscape3.9.0软件进行网络构建，并对网络的拓扑属性进行分析，利用网络拓扑属性筛选出“核心成分”，一般来说度值越大的节点在网络中重要程

度越大[17]。

1.5 靶点网络构建及核心靶点筛选 将药物-疾病共同靶点导入String平台(https://cn.string-db.org/)进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析[18]，并将结果导入Cytoscape3.9.0软件进行可视化和网络拓扑分析，通过度值大小筛选出“核心靶点”。

1.6 GO及KEGG富集分析 将共同靶点导入Metascape数据库(http://metascape.org/)，进行基因本体(GO)中的生物过程(BP)、细胞成分(CC)及分子功能(MF)3类富集分析和KEGG通路富集分析。然后使用微生信在线工具(http://www.bioinformatics.com.cn)对结果进行可视化分析。

1.7 分子对接验证 将PPI网络和药物-活性成分-疾病网络选取出的核心靶点与核心成分进行分子对接。在PDB数据库(http://www.rcsb.org/)[19]下载核心靶点的3D结构，并通过PyMol软件对其进行预处理。从PubChem数据库下载核心成分的SDF格式文件并转化为PDB格式。最后使用AutoDock软件将核心成分和核心靶点蛋白进行分子对接，根据结合能大小判断结合强度，小于-5.0 kcal/mol表示配体和受体有较好的结合力，小于-8.0 kcal/mol表示有强烈的结合力[20]。最后使用PyMol软件对结合能<-8.0 kcal/mol的结果进行可视化。

2 结果

2.1 桔梗-鱼腥草化学成分及作用靶点 见表1。通过TCMSP数据库筛选出药物活性成分7个，作用靶点176个，其中桔梗活性成分4个，鱼腥草活性成分3个，活性成分包括槲皮素、木犀草素、金合欢素、菠菜甾醇、异索马酮、山奈酚和顺式-二氢槲皮素。

2.2 数据集差异分析 见图1。筛选得到GSE27262数据集，其包含25例正常肺组织样本和25例NSCLC肺组织样本。运用R语言对GSE27262数据集进行质量控制，选择其中的RLE箱线图进行展示(图1a)，结果表明：GSE27262数据集芯片间具有较好的一致性，可以用于进行差异基因分析。主成分分析显示NSCLC组和正常对照组，组内距离较近，组间距离较远，2组样本间无明显交集，有较好的可比性(图1b)。同时为去除各样本间批次效应，进行差异分析前对数据集进行归一化处理(图1c为归一化前，图1d为归一化后)。最终差异分析一共获得1 860个DEGs，其中744个上调基因，1 116个下调基因，并绘制火山图(图1e)和热图(图1f)。

表1 桔梗-鱼腥草药对活性成分

成分代码	英文名称	中文名称	OB(%)	DL
MOL003851	Isoramanone	异热马酮	39.97	0.51
MOL000422	Kaempferol	山奈酚	41.88	0.24
MOL000098	Quercetin	槲皮素	36.12	0.76
MOL000006	Luteolin	木犀草素	36.16	0.25
MOL001689	Acacetin	金合欢素	34.97	0.24
MOL004355	Spinasterol	菠菜甾醇	42.98	0.76
MOL004580	cis-Dihydroquercetin	顺式-二氢槲皮素	66.44	0.27

2.3 NSCLC疾病相关靶点与药物-疾病共同靶点 见图2。在GenCards数据库共收集到NSCLC相关靶点5 803个，通过“Reverance.score≥10”筛选有4 024个。OMIM数据库获得656个靶点。二者与差异表达基因合并，删除重复值，共得到疾病靶点4 783个，再与药物作用靶点取交集得到139个桔梗-鱼腥草治疗NSCLC的潜在靶点。

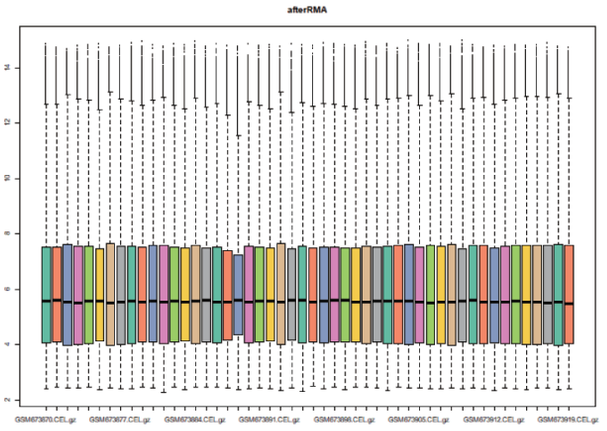
2.4 药物-成分-靶点网络分析 见表2、图3。运用Cytoscape3.9.0软件构建药物-活性成分-靶点网络图。网络中度值越高则节点越大颜色越深。选取度值前3的活性成分作为核心成分，分别为：槲皮素、木犀草素、山奈酚，其中槲皮素可作用于85个靶点，网络度最好。

2.5 PPI网络分析 见图4。通过String平台构建药物-疾病共同靶点PPI网络，利用Cytoscape 3.9.0软件进行可视化和网络拓扑分析。网络中节点度值越大，其形状越大颜色越蓝，在网络中的作用越重要，最为可能是桔梗-鱼腥草治疗NSCLC的核心靶点。选取度值前5的作为核心靶点，分别为：TP53、AKT1、JUN、TNF、EGFR，其中TP53的度值最高。

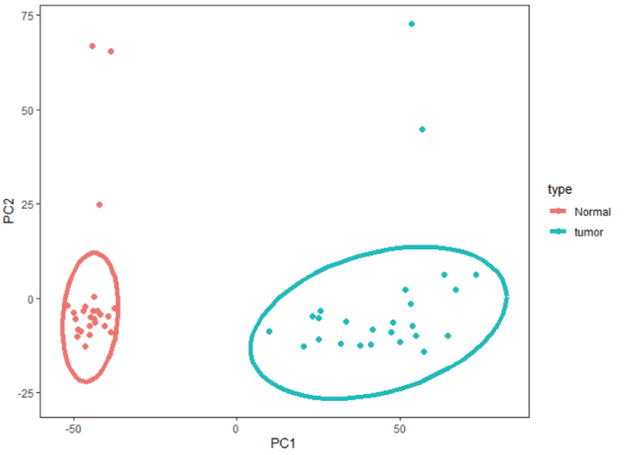
2.6 GO功能富集分析 见图5。将桔梗-鱼腥草与NSCLC的139个共同靶点使用Metascape进行GO富集的BP、CC和MF 3种分析，共得到2 281条相关条目，其中生物过程(BP)条目2 044个，分子功能(MF)条目157个，细胞组成(CC)条目80个。根据$P<0.01$，取排名前10位的富集条目进行展示。分析发现其生物过程主要包括：细胞凋亡、细胞死亡正向调控、细胞群增殖负向调控、对创伤的反应、对脂多糖的反应等。分子功能主要包括：转录因子合成、蛋白激酶合成、蛋白同质化活性、细胞

因子受体结合、核受体活性、激酶调节器活性、蛋白激酶活性、丝氨酸水解酶活性等。细胞组成主要包括：膜筏、囊泡腔、细胞外基质、细胞器外膜、受体复合物、蛋白激酶复合物、转录调节器复合体等。

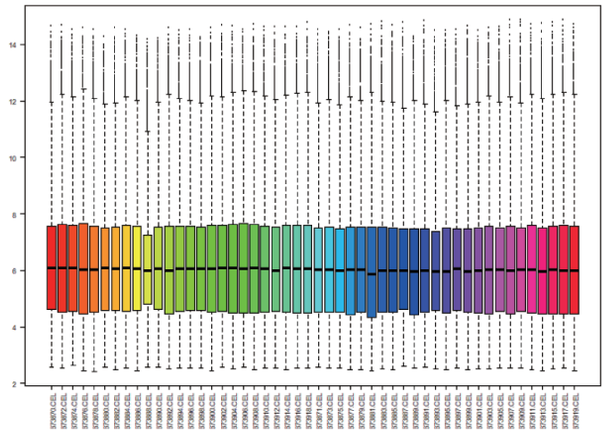
2.7　KEGG 富集分析　见表 3、图 6。通过 Metascape 数据库对药物-疾病共同靶点进行 KEGG 分析，以 $P<0.05$ 作为筛选标准得到 326 条信号通路。选取富集程度最高的 10 条通路，进行气泡图展示。



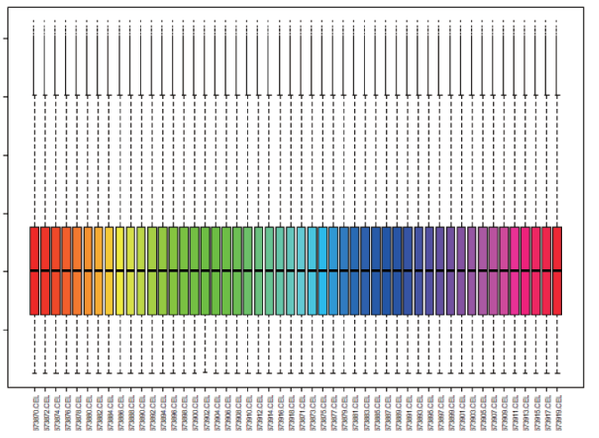
a. 箱线图



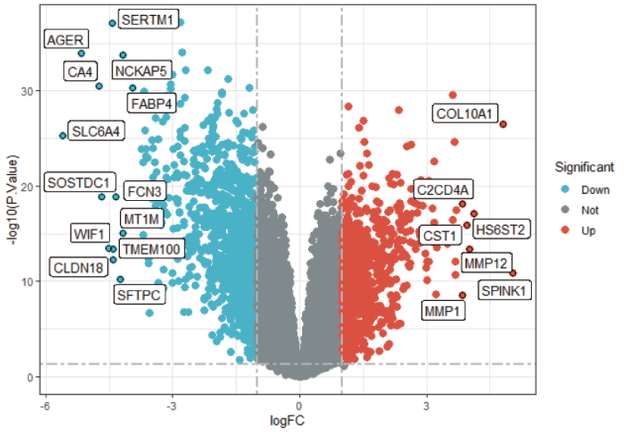
b. 主成分分析



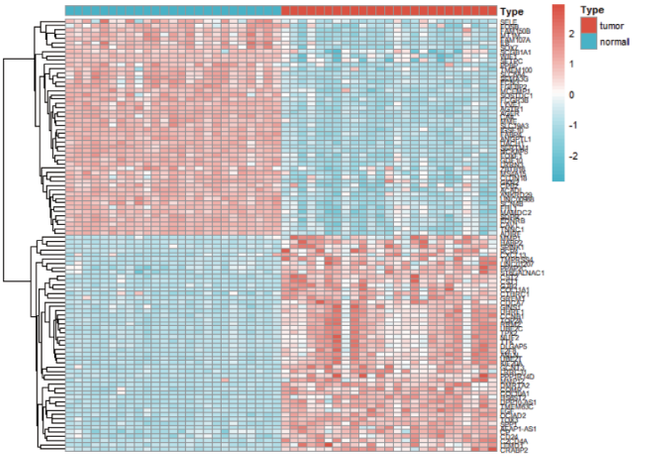
c. 归一化前



d. 归一化后



e. 火山图



f. 热图

图 1　GSE27262 数据集差异分析

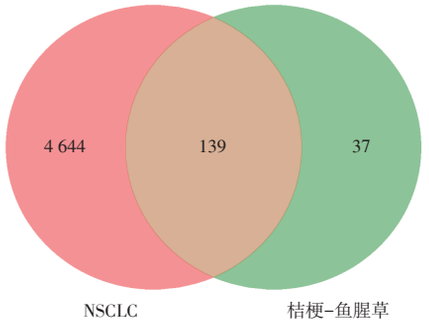


图 2　桔梗-鱼腥草与 NSCLC 共同靶点韦恩图

表 2　桔梗-鱼腥草活性成分网络度

成分代码	名称	连接度	紧密度
MOL000098	槲皮素	85	0.682
MOL000006	木犀草素	47	0.306
MOL000422	山柰酚	44	0.300
MOL001689	金合欢素	22	0.101
MOL004580	顺式-二氢槲皮素	5	0.004
MOL004355	菠菜甾醇	4	0.012
MOL003851	异热马醇	3	0.016

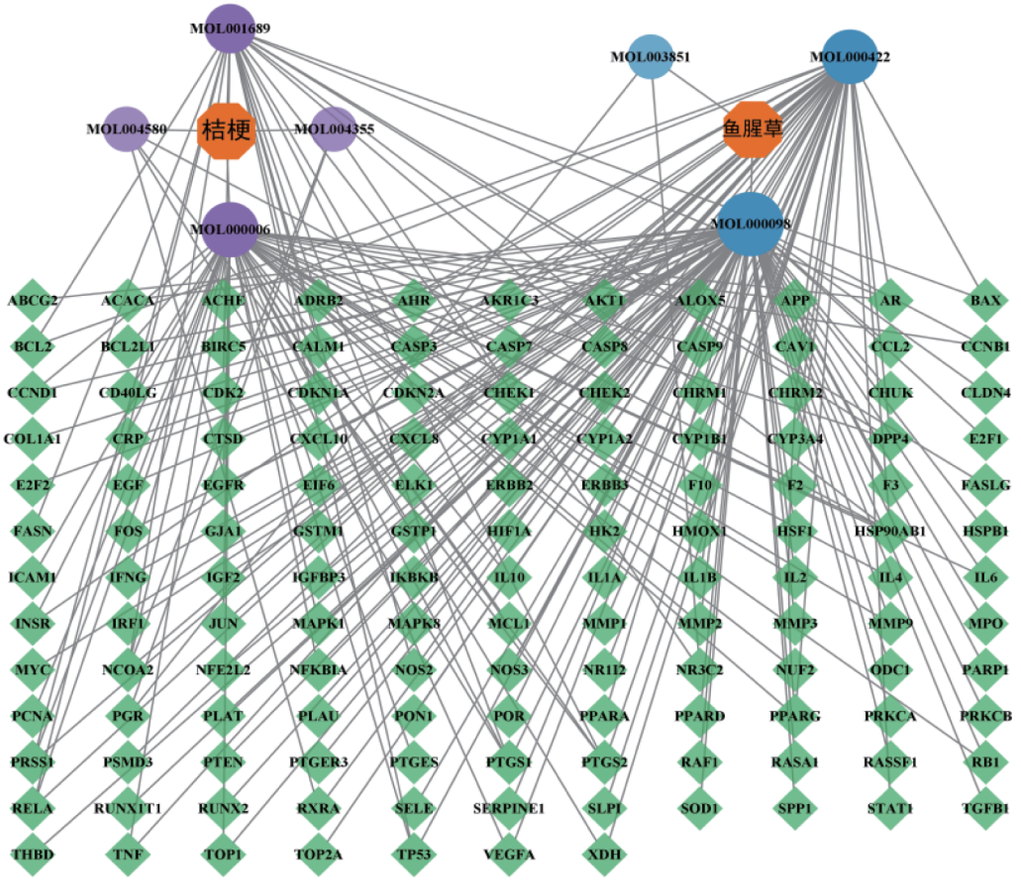


图 3　药物-成分-靶点网络图

2.8　分子对接结果　见表 4、图 7。将选取的核心成分与核心靶点进行分子对接，结果显示结合能均小于 0。使用 PyMol 软件，选择结合能 < -8.0 kcal/mol 的结果进行可视化。

3　讨论

本研究通过构建药物-活性成分-靶点网络图，得到桔梗-鱼腥草核心成分：槲皮素、木犀草素、山柰酚。有研究发现槲皮素能够下调 SRC 基因的表达，从而阻断 Fn4/NF-kappaB 信号通路，减少 NSCLC 的增殖和转移[21]。李华洋等[22]发现槲皮素可能通过抑制 STAT3 信号通路，从而发挥抑制肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移和侵袭能力。木犀草素能够诱导细胞凋亡，起到抑制 NSCLC A549 细胞增殖、侵袭及迁移的作用[23]；并通过调节肌钙蛋白表达，收缩细胞骨架逆转 EMT[24]。山柰酚又称山柰素，具有抗癌、抗病毒、抗炎和抗氧化等多种药理作用[25-26]。研

究表明，山奈酚同样有降低 NSCLC 细胞增殖、侵袭及迁移的能力，可能与调控 ERRα、miR21 等机制有关[27-28]。

通过桔梗-鱼腥草与 NSCLC 靶点互作网络分析得知，桔梗-鱼腥草治疗 NSCLC 的潜在核心靶点包括肿瘤坏死蛋白 53(TP53)、蛋白激酶 1(AKT1)、转

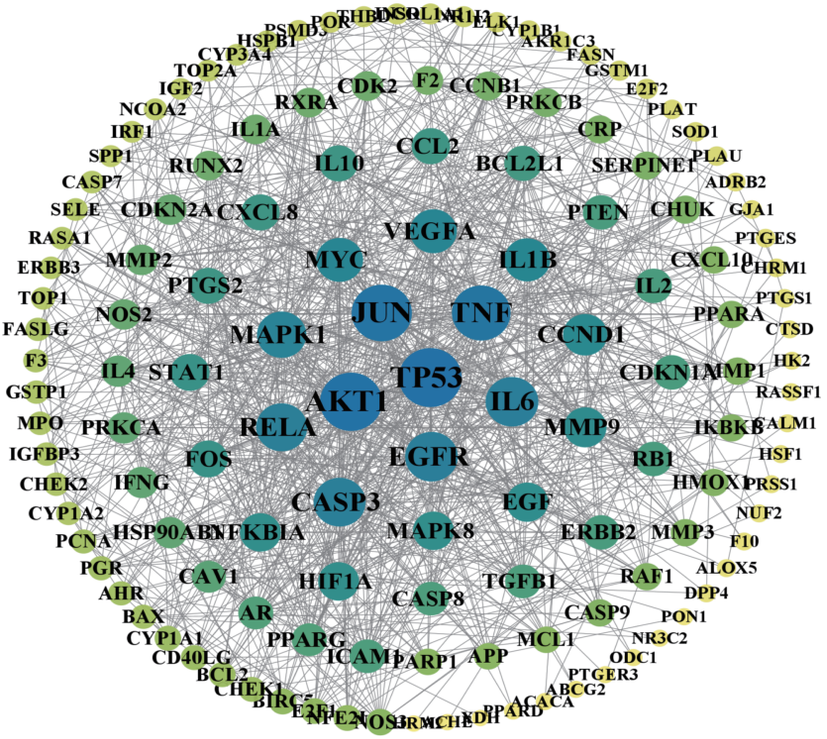


图 4　桔梗-鱼腥草与 NSCLC 共同靶点 PPI 网络

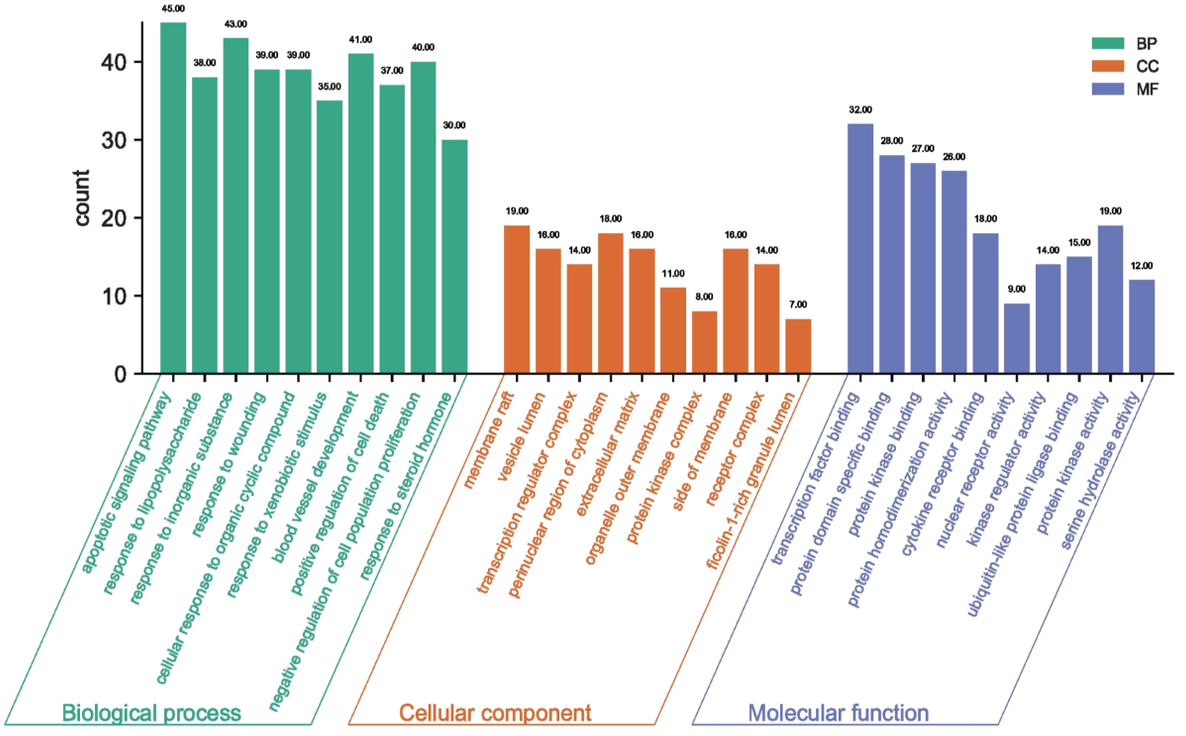


图 5　GO 富集分析

表 3　药物-疾病靶点 KEGG 信号通路富集分析

GO ID	Description	count	$Log_{10}(P)$
hsa05200	Pathways in cancer	65	-73.41
hsa05161	Hepatitis B	37	-50.70
hsa05160	Hepatitis C	33	-44.00
ko04933	AGE-RAGE signaling pathways	28	-42.27
hsa04151	PI3K-AKT signaling pathways	35	-34.77
hsa04010	MAPK signaling pathways	31	-31.38
hsa04210	Apoptosis	25	-31.26
hsa04066	HIF-1 signaling pathways	21	-26.87
hsa04115	P53 signaling pathways	18	-25.23
hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease	22	-25.08

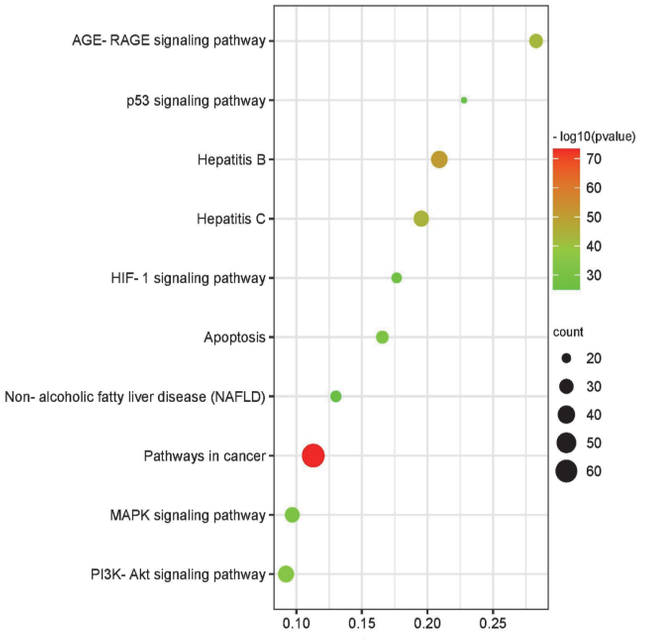


图 6　KEGG 信号通路富集分析

表 4　核心成分与核心靶点分子对接亲和力　kcal/mol

化合物	结合能				
	TP53	EGFR	JUN	TNF	AKT1
木犀草素	-8.5	-7.9	-7.7	-7.6	-6.0
槲皮素	-8.8	-6.2	-7.4	-7.0	-5.6
山柰酚	-8.0	-7.6	-7.3	-6.1	-5.9

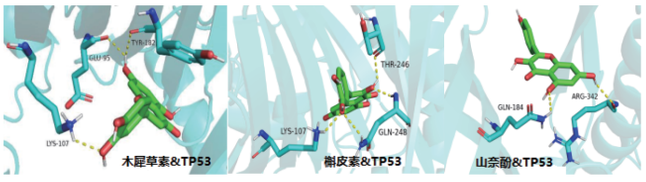


图 7　分子对接结果图

录因子 AP-1(JUN)、肿瘤坏死因子(TNF)、表皮生长因子受体(EGFR)。TP53 是目前研究最为透彻的癌症相关基因之一，以抑癌作用而闻名，具有诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖的作用[29]。发现约 50%的癌症患者有 TP53 突变，导致其功能从抑癌向促癌转变，从而促进癌细胞的增殖和迁移[30-31]。另外突变的 TP53 相关基因的表达与患者预后有关，基因表达水平越高，患者预后越差[32]。AKT 又称蛋白激酶 B，是 PI3K-AKT 通路的下游靶蛋白，参与调控细胞的生长、代谢和凋亡，对肿瘤细胞的生长、增殖以及迁移至关重要[33]。约一半以上的 NSCLC 患者存在激活状态 AKT 高表达，其表达程度越高，疾病预后越差[34]。AKT1 属于 AKT 激酶家族，相关研究表明 AKT1 不仅能够降低 NSCLC 对化疗药物的敏感性，还能促进 EGFR 和 K-RAS 突变的 NSCLC 细胞的侵袭及迁移[34]。

GO 富集分析显示，桔梗-鱼腥草治疗 NSCLC 的生物过程主要涉及细胞凋亡、细胞死亡正向调控、细胞群增殖负向调控等；分子功能包括转录因子合成、蛋白激酶合成、丝氨酸水解酶活性等；细胞组成主要包括：受体复合物、蛋白激酶复合物、转录调节器复合体等。KEGG 分析显示，桔梗-鱼腥草可能通过癌症、MAPK 和 PI3K-AKT 等信号通路发挥抗 NSCLC 的作用。其中 PI3K-AKT 信号通路是 NSCLC 最重要的调控途径之一，其涉及癌细胞的生长、增殖、侵袭和迁移，能减缓癌症细胞凋亡、促进血管生成以及增加化疗耐药等[35]。

本研究通过网络药理学联合 GEO 数据挖掘得到桔梗-鱼腥草治疗 NSCLC 的潜在核心成分和核心靶点，并分析得到可能的作用途径。表明桔梗-鱼腥草治疗 NSCLC 是多成分、多靶点、多通路协同作用的复杂网络机制。同时分子对接结果表明核心成分和核心靶点对接良好，进一步验证推论的合理性。为 NSCLC 的临床治疗和后续实验研究提供一定参考。

[参考文献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

[2] SONG J, SHI J, DONG D, et al. A New Approach to Predict Progression-free Survival in Stage IV EGFR-mutant NSCLC Patients with EGFR-TKI Therapy[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(15): 3583-3592.

[3] National Health Commission of the People's Republic of China. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2019，5(3)：100-120.
[4] 关念波，刘浩，林洪生. 肺癌中医药治疗的研究进展及展望[J]. 临床肿瘤学杂志，2013，18(3)：264-267.
[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 北京：中国医药科技出版社，2000.
[6] 王思宇，王宇. 桔梗皂苷D在抗肿瘤作用机制中的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2021，23(9)：3226-3234.
[7] 武营雪，丁倩云，刘静，等. 鱼腥草化学成分、药理及质量控制研究进展[J]. 药物分析杂志，2022，42(1)：108-120.
[8] YANMEI L，ZHENZHEN G，YUANFENG Z，et al. Houttuynia cordata Thunb. and its bioactive compound 2-undecanone significantly suppress benzo(a)pyrene-induced lung tumorigenesis by activating the Nrf2-HO-1/NQO-1 signaling pathway[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research，2019，38(1)：242.
[9] 李巧玲，马科，林莹，等. 从“痰、瘀”论非小细胞肺癌的治疗[J]. 中国老年学杂志，2018，38(9)：2268-2270.
[10] 贾鹏飞. 基于数据挖掘技术初探王沛教授中医治疗非小细胞肺癌处方用药及配伍规律的研究[D]. 北京：北京中医药大学，2018.
[11] RU J，LI P，WANG J，et al. TCMSP：a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform，2014，6：13.
[12] TAO W，XU X，WANG X，et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease[J]. J Ethnopharmacol，2013，145(1)：1-10.
[13] XU X，ZHANG W，HUANG C，et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci，2012，13(6)：6964-6982.
[14] UniProt Consortium. UniProt：a worldwide hub of protein knowledge[J]. Nucleic Acids Res，2019，47(D1)：D506-D515.
[15] STELZER G，ROSEN N，PLASCHKES I，et al. The GeneCards Suite：From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics，2016，54：1-30.
[16] FISHILEVICH S，ZIMMERMAN S，KOHN A，et al. Genic insights from integrated human proteomics in GeneCards[J]. Database (Oxford)，2016，2016：1-17.
[17] DE JONG H，GEISELMANN J，HERNANDEZ C，et al. Genetic Network Analyzer：qualitative simulation of genetic regulatory networks[J]. Bioinformatics，2003，19(3)：336-344.
[18] SZKLARCZYK D，MORRIS J H，COOK H，et al. The STRING database in 2017：quality-controlled protein-protein association networks，made broadly accessible[J]. Nucleic Acids Res，2017，45(D1)：D362-D368.
[19] BURLEY S K，BHIKADIYA C，BI C，et al. RCSB Protein Data Bank：powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology，biomedicine，biotechnology，bioengineering and energy sciences[J]. Nucleic Acids Res，2021，49(D1)：D437-D451.
[20] GAILLARD T. Evaluation of AutoDock and AutoDock Vina on the CASF-2013 Benchmark[J]. J Chem Inf Model，2018，58(8)：1697-1706.
[21] 袁玫，王松，张增雷，等. 槲皮素通过抑制核因子-κB表达诱导A549细胞凋亡[J]. 中国老年学杂志，2015，35(7)：1921-1923.
[22] 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.
[23] 任开明，周兆丽，石文君. 木犀草素对人非小细胞肺癌A549细胞增殖、凋亡、侵袭及迁移能力的影响[J]. 解剖科学进展，2019，25(4)：361-363.
[24] IMRAN M，RAUF A，ABU-IZNEID T，et al. Luteolin，a flavonoid，as an anticancer agent：A review[J]. Biomed Pharmacother，2019，112：108612.
[25] HAN X，LIU C F，GAO N，et al. Kaempferol suppresses proliferation but increases apoptosis and autophagy by up-regulating microRNA-340 in human lung cancer cells[J]. Biomed Pharmacother，2018，108：809-816.
[26] WANG H，CHEN L，ZHANG X，et al. Kaempferol protects mice from d-GalN/LPS-induced acute liver failure by regulating the ER stress-Grp78-CHOP signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother，2019，111：468-475.
[27] 张敬，史晓宇，孟玮，等. 山萘酚通过下调ERRα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.
[28] 杨生辉，黄琰菁，莫安薇，等. 山奈酚通过调控miR21抑制非小细胞肺癌A549细胞增殖的研究[J]. 中国现代应用药学，2020，37(13)：1557-1562.
[29] SWATI P D，SUMITRA D. Mutant p53 and MDM2 in Cancer[M]. Springer：Dordrecht，2014.
[30] DEBEN C，VAN DEN BOSSCHE J，VAN DER STEEN N，et al. Deep sequencing of the TP53 gene reveals a potential risk allele for non-small cell lung cancer and supports the negative prognostic value of TP53 variants[J]. Tumour Biol，2017，39(2)：1393395337.
[31] VANDERLAAN P A，RANGACHARI D，MOCKUS S M，et al. Mutations in TP53，PIK3CA，PTEN and other genes in EGFR mutated lung cancers：Correlation with clinical outcomes[J]. Lung Cancer，2017，106：17-21.
[32] JIAO X D，QIN B D，YOU P，et al. The prognostic value of TP53 and its correlation with EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer，an analysis based on cBioPortal data base[J]. Lung Cancer，2018，123：70-75.
[33] VIVANCO I，SAWYERS C L. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer[J]. Nat Rev Cancer，2002，2(7)：489-501.
[34] PAO W，GIRARD N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. Lancet Oncol，2011，12(2)：175-180.
[35] LIAO X Z，GAO Y，HUANG S，et al. Tanshinone ⅡA combined with cisplatin synergistically inhibits non-small-cell lung cancer in vitro and in vivo via down-regulating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signalling pathway[J]. Phytother Res，2019，33(9)：2298-2309.

（责任编辑：吴凌，李海霞）