



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.09

文章编号: 2095-1264(2021)06-0707-13

党参、白花蛇舌草防治结直肠癌术后复发转移的网络药理学研究

屈映, 李诗莹[#], 张书信^{*}, 高静, 林子, 尹毓章, 王志颖, 曹敏然, 姬慧茹, 聂桂宽, 严美悦, 张炜琼
(北京中医药大学东直门医院肛肠科, 北京, 100700)

摘要: 目的 本研究通过网络药理学预测并筛选党参、白花蛇舌草治疗结直肠癌的活性成分及其潜在作用靶点,探讨党参、白花蛇舌草防治结直肠癌术后复发转移的相关作用机制。**方法** 运用中药系统药理学分析平台(TCMSP),以口服利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18为参数筛选候选化合物成分,并预测其潜在靶点;通过Uniprot数据库检索药物靶点对应的人类基因,在Genecard数据库中检索结直肠癌对应的基因,采用String工具对药物和疾病基因进行蛋白互作网络(PPI)分析,绘制疾病靶点PPI,构建药物成分-靶点基因-疾病关系网络,合并网络筛选核心基因,分别行GO功能、KEGG通路富集分析。**结果** 从党参、白花蛇舌草中共得到28个候选化合物,所对应的靶点共469个,药物靶点对应的人类基因排除未找到的共196个,结直肠癌对应的基因8248个,药物基因与疾病基因中心交集63个,构建的成分-靶点-疾病关系网络中共63个节点,569个连接。GO功能分析提示,相关作用机制涉及分子功能、细胞组成和生物过程3个方面,发现结直肠癌可能与调控平滑肌和上皮细胞的增殖、调控DNA结合转录因子活性、血液循环以及对营养水平的反应等有关。基因KEGG通路富集分析提示,结直肠癌的发病机制可能与p53信号通路和PI3K/Akt信号通路有关。**结论** 党参、白花蛇舌草防治结直肠癌术后复发转移的作用机制可能与其有效成分干预p53信号通路和PI3K/Akt信号通路等有关,为阐明其治疗结直肠癌术后患者的潜在作用机制提供了新的方向。

关键词: 党参;白花蛇舌草;网络药理学;结直肠癌术后;p53信号通路;PI3K-Akt信号通路

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

Network pharmacological study of *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba* in prevention and treatment of recurrence and metastasis of postoperative colorectal cancer

QU Ying, LI Shiyang[#], ZHANG Shuxin^{*}, GAO Jing, LIN Zi, YIN Yuzhang, WANG Zhiying, CAO Minran, JI Huiru,
NIE Guikuan, YAN Meiyue, ZHANG Weiqiong

(Department of Anorectal Surgery, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China)

Abstract: Objective To predict and screen the active components and potential targets of *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba* in treatment of colorectal cancer by means of network pharmacology, and to investigate the mechanism of *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba* in the prevention and treatment for recurrence and metastasis of postoperative colorectal cancer. **Methods** The candidate components and potential targets of *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba* were screened out by traditional Chinese medicine systematic pharmacological (TCMSP) database, with oral bioavail-

作者简介:屈映,女,硕士,研究方向:肠道疾病的中医药诊治。

[#]并列第一作者:李诗莹,女,博士研究生,研究方向:肠道疾病的中医药诊治。

^{*}通信作者:张书信,男,博士,博士生导师,教授,研究方向:中医治疗肠道及肛肠疾病,中西医疗法治疗结肠息肉及结肠恶性肿瘤等。

ability (OB) $\geq 30\%$ and drug-like (DL) $\geq 18\%$ as the parameters. The human genes corresponding to the medicine target sites were obtained from Uniprot database, and the genes corresponding to colorectal cancer from Genecard database. String tool was applied to build the disease-gene target protein-protein interaction (PPI) network, and then construct the component-target-disease network. Cytoscape software was used to merge the networks, and the core network for gene were screened out for GO function analysis and KEGG pathway enrichment analysis. **Results** A total of 28 active components were screened out from *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba*, and their corresponding targets were 469. A total of 196 human genes were obtained corresponding to the medicine target sites, as well as 8248 genes corresponding to colorectal cancer, 63 intersections of drug gene and disease gene, 63 nodes and 569 connections in the component-target-disease network. Gene GO function analysis suggested that the related mechanism involved molecular functions, cell components and biological process, and that colorectal cancer might be related to the regulation of proliferation of smooth muscle and epithelial cell, DNA binding transcription factor activity, blood circulation and response to nutrient levels, etc. Gene KEGG pathway enrichment analysis showed that the mechanism of colorectal cancer might be associated with P53 signaling pathway and PI3K/Akt signaling pathway. **Conclusion** The possible mechanism of *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba* in treating postoperative colorectal cancer may be related to the intervention of P53 signaling pathway and PI3K/Akt signaling pathway by their active components. This study provides a new direction for further study on the potential mechanism of *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba* in treating postoperative colorectal cancer.

Keywords: *Codonopsis Radix*; *Hedyotis Diffusae Herba*; Network pharmacology; Postoperative colorectal cancer; P53 signaling pathway; PI3K-Akt signaling pathway

前言

大肠癌又称结直肠癌(colorectal cancer, CRC),是最常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率在恶性肿瘤中排名第三,死亡率位居第四,具有高复发率和死亡率^[1-2]。目前,治疗结直肠癌的常规手段为手术根治、放化疗、免疫治疗及靶向治疗等^[3-6],虽取得了一定疗效,但手术创伤、癌毒及药毒均可损伤机体^[7-9]。手术局部清除病灶后,癌毒仍残留于患者体内,极易出现复发或转移^[10-12],导致其预后较差且存活率较低^[13-14]。研究显示,对结直肠癌术后患者运用中药辅助治疗在预防复发及增强免疫方面取得了良好的效果,使中药成为近年来结直肠癌防治研究的重点^[15-16]。

党参是符合《中国药典》用量依据的肿瘤治疗处方中占比最高(99.3%)的药物,具有抗肿瘤、调节免疫功能等作用^[17]。白花蛇舌草长期应用于结直肠癌的治疗,可增强化疗疗效^[18]。结合相关研究及本科室长期临床治疗经验,我们发现,党参、白花蛇舌草合用可明显改善结直肠癌术后患者的体虚、乏力等症,降低复发及转移率,延长生存期,提高生活质量^[19]。目前,党参和白花蛇舌草治疗结直肠癌的具体作用机制尚不明确,本研究拟通过网络药理学探索其作用机制,以期为今后开发新的治疗思路提供方向。

党参味甘、酸,性平,善补中益气、健脾养血^[20],

用于治疗肠癌病证及癌毒所致虚症。党参的主要活性成分中,党参多糖、党参总皂苷等均表现出良好的抗肿瘤作用^[21-22],且以党参为君药的健脾消癌方具有明确的抗肿瘤、恢复正气等作用^[23]。党参作为补益类药物,被证实具有抗肿瘤、增强免疫和减轻抗肿瘤治疗中放化疗毒副作用等优势^[24-25],广泛应用于各类肿瘤处方中^[26-27]。研究表明,应用党参的处方能明显提高结直肠癌术后患者的免疫功能,并在极大程度上预防肿瘤复发和转移,减轻肠道不良反应等^[28-29],其作用机制可能与其免疫活性成分调控有关^[30]。

白花蛇舌草味苦、甘,性寒,善清热解毒、消肿散瘀^[31],可治疗肠痈肿毒、癌肿等病证^[32]。白花蛇舌草的主要抗肿瘤作用是抑制肿瘤生长、预防肿瘤复发和转移等,在促进肿瘤细胞凋亡、抑制相关癌基因表达以及提高免疫功能等方面具有独特优势,是重要的抗肿瘤辅助治疗药物^[33-34]。研究证实,白花蛇舌草中的抗肿瘤活性成分可显著抑制S180实体瘤的生长^[35]。Gupta等^[36]研究证实,白花蛇舌草提取物可有效抑制8种肿瘤细胞系的生长,并显著诱导其凋亡,且对正常细胞毒性较小。此外,白花蛇舌草还可抑制人结肠癌细胞增殖,在抑制结肠癌组织中Ki-67表达的同时,还可显著减少结肠癌干细胞数量,从而降低复发和转移率^[37-38]。一项临床研究显示,以白花蛇舌草为主的方剂联合放疗可显著提高疗效,改善患者生活质量,有效减少不良反

应,延长患者生存期^[39]。

党参、白花蛇舌草两药佐用,一补一消,扶正祛邪,攻补并用,补养正气,解毒消癌,体现了中医学“扶正不恋邪,祛邪不伤正”的思想,常用于结直肠癌术后治疗和预防转移^[40-41]。杨晓庆等^[42]采用以党参、白花蛇舌草等为君药的扶正益肠方治疗结肠癌术后患者,总有效率达 97.50%,可显著改善患者的免疫与胃肠功能,降低肿瘤因子水平,提高抗肿瘤作用。董琴晖等^[43]研究显示,以白花蛇舌草为君药、党参为臣药的益气健脾化积方可明显增强晚期结肠癌患者的临床疗效,提高其免疫力和生活质量。齐元富等^[44]针对左半结肠高分化腺癌术后患者应用党参、白花蛇舌草进行初期治疗,可有效缓解术后乏力等症状。何思敏等^[45]对 70 例结直肠癌术后患者进行临床疗效研究和随访后期生存率分析,发现党参、白花蛇舌草中药组患者预后良好,生存率明显提高。本科室在长期临床治疗中发现,应用党参、白花蛇舌草治疗结直肠癌术后患者可明显改善其结肠功能紊乱、乏力等症状,促进术后伤口愈合,同时降低复发及转移率,延长生存时间,提高生活质量。

1 材料与方法

1.1 筛选党参、白花蛇舌草的化学成分 在中药系统药理学分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)^[46]中检索党参、白花蛇舌草的所有化学成分,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、化合物类药性(drug-like, DL)≥0.18 为参数筛选候选化合物^[47]。

1.2 党参、白花蛇舌草化合物基因靶点预测 利用 TCMSP 检索党参、白花蛇舌草候选化合物靶点,在筛选出的候选化合物中获取潜在靶点,通过 UniProt 网站(<https://www.uniprot.org/>)^[48]查询药物靶点对应的 human 基因。

1.3 结直肠癌基因靶点预测 在 GeneCards 网站(www.genecards.org)^[49]中输入关键词“colorectal cancer”,检索结直肠癌基因,获取结直肠癌对应的基因靶点。

1.4 网络合并 取疾病基因靶点与药物基因靶点的交集,使用 String 工具(string-db.org)^[50]取结直肠癌基因与党参、白花蛇舌草基因的交集,存在交集的基因靶点为党参、白花蛇舌草活性成分治疗结直肠癌的可能靶点。

1.5 蛋白互作网络分析和网络构建 对党参、白花蛇舌草与结直肠癌的交集基因进行蛋白互作网络(protein-protein interaction network, PPI)分析,输入 Cytoscape 3.2.1 软件^[51],构建成靶点 PPI 网络,筛选核心基因,制作药物干预疾病的相互作用基因关系图。

1.6 基因富集分析 通过 R 语言 clusterProfiler 工具包^[52],将获取的原始基因转换为基因 ID,分别进行 GO 富集和 KEGG 富集分析^[53],利用 Cytoscape 3.2.1 软件对筛选出的基因进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,并对筛选的靶点进行 KEGG 通路注释分析,验证党参、白花蛇舌草通过多个靶点、多种途径协同抗结直肠癌的相关作用机制,进一步阐明中药靶点在基因功能和信号通路中的具体作用。

2 结果

2.1 党参、白花蛇舌草化学成分虚拟筛选 通过 TCMSP 检索出党参化合物 134 种,白花蛇舌草化合物 37 种。以 OB≥30%、DL≥0.18 为参数筛选候选化合物,其中党参 21 种,主要包括川芎嗪、灌木远志酮 A、黄豆黄素、木犀草素等;白花蛇舌草 7 种,主要包括槲皮素、豆甾醇、β-谷甾醇、葱醌及多孔甾醇等。从候选化合物中筛选出 469 个药物成分靶点,其中党参 213 个,白花蛇舌草 256 个(表 1)。

2.2 党参、白花蛇舌草和结直肠癌基因靶点预测 对检索出的 469 个药物成分靶点通过 UniProt 网站检索对应的 human 基因,排除未找到的,共得到药物基因 196 个,通过 GeneCards 网站检索出结直肠癌基因 8248 个。

2.2.1 网络合并及网络构建、核心基因筛选 使用 String 工具取党参、白花蛇舌草基因与结直肠癌基因的交集,通过韦恩图发现,党参和白花蛇舌草有 80 个交集基因,党参和结直肠癌有 77 个交集基因,白花蛇舌草和结直肠癌有 146 个交集基因,党参、白花蛇舌草与结直肠癌共有 63 个中心交集基因(图 1)。通过构建药物成分-疾病靶点 PPI 关系网络发现共有 63 个节点,569 个连接(图 2),制作药物成分与靶点相互作用网络图(图 3),进一步通过 MCC、DMNC、MNC、Degree 和 EPC 等方法^[54]集中筛选,再取交集,得到排名前 10 位的靶点和 Hub 靶点^[55](表 2)。

2.2.2 GO 富集分析 通过 R 语言的 clusterProfiler 工具包,将基因 symbol 转为基因 ID,并对获取的 63 个交集基因进行富集分析。在 GO 富集分析中,以

表 1 党参、白花蛇舌草中 469 个候选化合物信息

Tab. 1 The information of 486 candidate compounds in *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba*

Medicine	Mol ID	Molecule Name	OB /%	DL	Target Amount
党参	MOL001006	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol	42.98	0.76	3
	MOL002140	perlolyrine	65.95	0.27	4
	MOL002879	diop	43.59	0.39	3
	MOL003036	ZINC03978781	43.83	0.76	3
	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	31
	MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.2	43
	MOL004355	spinasterol	42.98	0.76	3
	MOL004492	chrysanthemaxanthin	38.72	0.58	0
	MOL005321	frutinone A	65.9	0.34	16
	MOL000006	luteolin	36.16	0.25	57
	MOL006554	taraxerol	38.4	0.77	0
	MOL006774	stigmast-7-enol	37.42	0.75	2
	MOL007059	3-beta-Hydroxymethyllenetanshiquinone	32.16	0.41	17
	MOL007514	methyl icoso-11,14-dienoate	39.67	0.23	1
	MOL008391	5alpha-Stigmastan-3,6-dione	33.12	0.79	0
	MOL008393	7-(beta-Xylosyl)cephalomannine_qt	38.33	0.29	0
	MOL008397	daturilin	50.37	0.77	1
	MOL008400	glycitein	50.48	0.24	23
	MOL008406	spinoside A	39.97	0.4	0
	MOL008407	(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl]-10,13-dimethyl-1,2,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one	45.4	0.76	2
MOL008411	11-Hydroxyrankinidine	40	0.66	4	
白花蛇舌草	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	154
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	38
	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	31
	MOL001646	2,3-dimethoxy-6-methyanthraquinone	34.86	0.26	0
	MOL001659	poriferasterol	43.83	0.76	2
	MOL001663	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	32.03	0.76	0
	MOL001670	2-methoxy-3-methyl-9,10-anthraquinone	37.83	0.21	31

$P \leq 0.05$ 为筛选标准,并从分子功能、细胞组成和生物过程三方面进行分析,确定了相关 GO 条目 79 个,其中分子功能相关条目前 30 个涉及转录因子活性、蛋白质自聚体、p53 结合、RNA 聚合酶 II 转录因子结合和生长因子受体等(图 4);细胞组成相关条目前 19 个涉及膜筏、膜微区、受体复合物、RNA 聚合酶 II 转录因子复合物和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物等(图 5);生物过程相关条目前 30 个涉及调控平滑肌和上皮细胞的增殖、调控 DNA

结合转录因子活性、血液循环以及对营养水平的反应等(图 6)。

2.2.3 KEGG 通路富集分析 利用 R 语言的 clusterProfiler 工具包,将交集基因 symbol 转为基因 ID,进行 KEGG 富集分析,以 $P \leq 0.05$ 为筛选标准,筛选出前 30 个信号通路(图 7)。通路富集分析提示,党参、白花蛇舌草拮抗结直肠癌的作用可能涉及 p53 信号通路、PI3K/Akt 信号通路等;通过 <http://www.kegg.jp/> 插件进行通路注释分析,明确党参、白花蛇

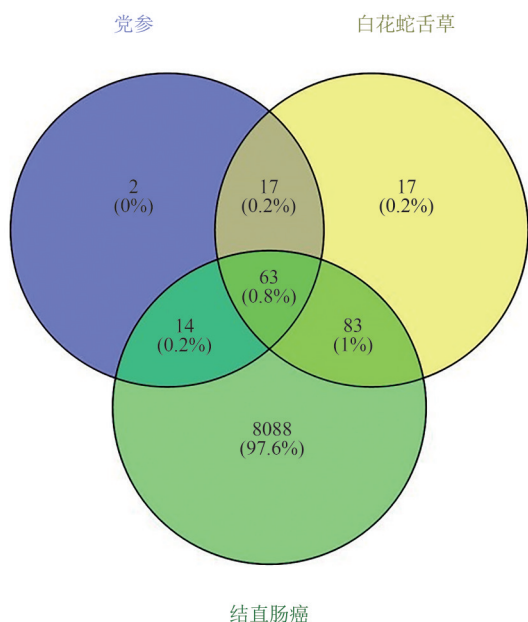


图 1 “党参-白花蛇舌草”基因与结肠直肠癌基因交集
 Fig. 1 Intersection of target genes of *Codonopsis Radix-Hedyotis Diffusae Herba* and colorectal cancer

舌草干预结肠直肠癌的相关通路中, p53 信号通路和 PI3K-Akt 信号通路等可能与 p53、CASP3、PKB/Akt、PI3K、TGFβR II 等靶点相关(图 8、图 9)。

3 讨论

中医学认为结肠直肠癌属于“癥瘕”“肠覃”“锁肛

痔”等范畴^[56],《黄帝内经》中记载的“伏梁”“肠溜”“积聚”等是对结肠直肠癌的较早期描述。中医学者研究指出,结肠直肠癌的发病是由正气亏损和邪气侵犯两方面因素共同造成,致使脏腑气机不通,毒邪蕴结,壅结成块,阻于肠道发而为病^[57-58]。

结肠直肠癌形成后,本就由于癌毒损伤正气,局部行根治性手术后,已耗伤气血,然而癌毒仍残留体内,加之行放化疗等,更加耗伤正气。故正气亏虚、癌毒内存、正虚邪恋,使结肠直肠癌术后患者体内癌毒难以消散^[59]。后期因癌毒遗邪内伏,邪之所凑,其气必虚,导致“伏毒复发”,进而引起肿瘤复发和转移^[60]。相关文献报道,中药在协同抗肿瘤治疗中占据重要地位^[61-62],在促进结肠直肠癌术后患者恢复正气、提高免疫力、抑制肿瘤细胞增殖、调控相关信号通路中关键基因的表达、预防肿瘤复发和转移、缓解并发症及减少放化疗毒副作用等方面发挥着重要作用^[63-64]。

本研究通过对党参、白花蛇舌草在结肠直肠癌中的作用进行网络药理学研究,经 TCMSPP 检索出相关候选化合物,主要包括川芎嗪、灌木远志酮 A、黄豆黄素、木犀草素、槲皮素、豆甾醇、β-谷甾醇、蒽醌及多孔甾醇等,是党参、白花蛇舌草发挥抗结肠直肠癌作用的主要活性成分。通过构建药物成分-靶点基因-疾病 PPI 网络,发现共有 63 个节点,569 个连接,

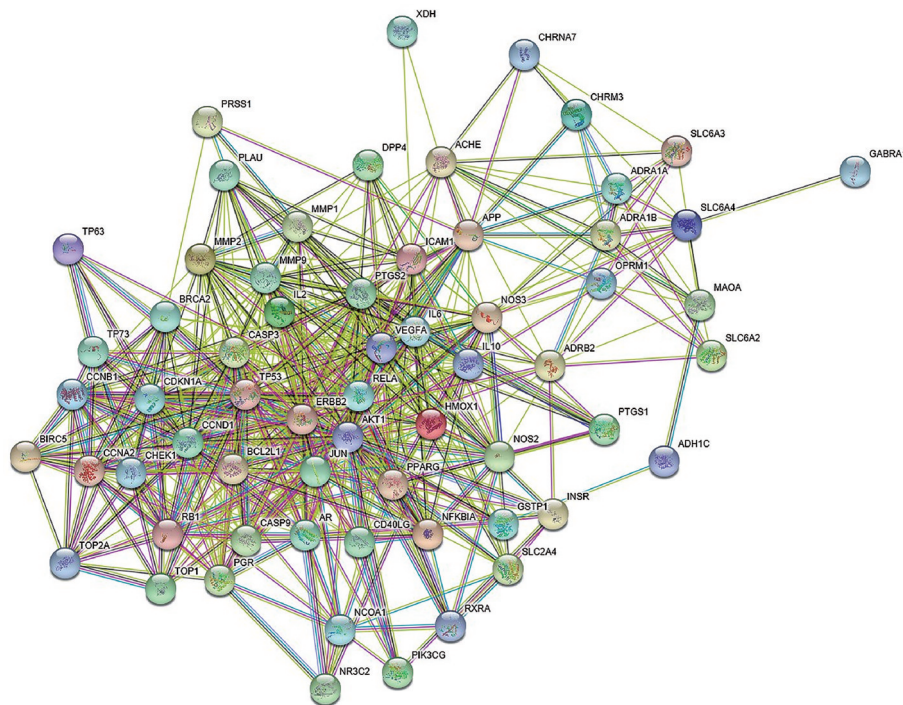
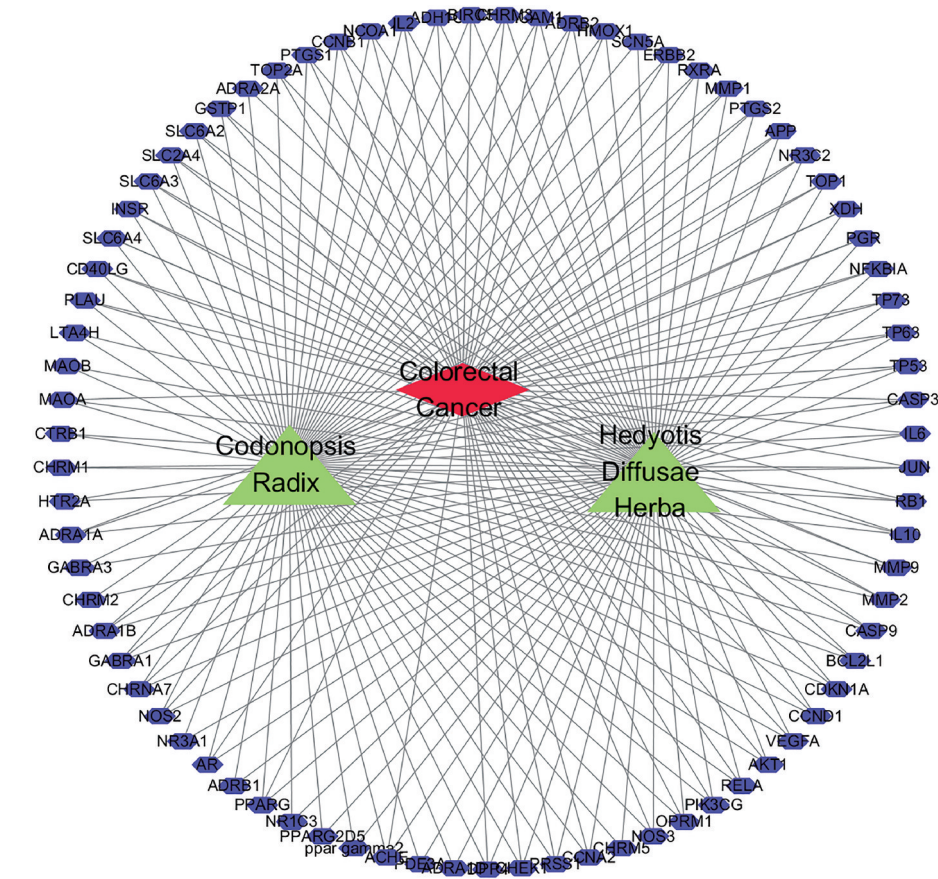


图 2 “党参-白花蛇舌草”与结肠直肠癌的 PPI 网络图
 Fig. 2 PPI network of *Codonopsis Radix-Hedyotis Diffusae Herba* and colorectal cancer



注:绿色三角形代表药物,红色菱形代表疾病,蓝色六边形代表靶点。

Note: The green triangles represent drugs, the red diamond represents disease, and the blue hexagons represent targets.

图 3 “党参-白花蛇舌草”药物-靶点相互作用网络图

Fig. 3 Drug-target interaction network of *Codonopsis Radix-Hedyotis Diffusae Herba*

表 2 “党参-白花蛇舌草”与结直肠癌的核心基因(前 10 位)

Tab. 2 The hub genes of *Codonopsis Radix-Hedyotis Diffusae Herba* and colorectal cancer (Top 10)

Node Name	MCC	DMNC	MNC	Degree	EPC	Bottle Neck
GABRA1	1	0	1	1	1.416	1
CHRNA7	8	0.259 31	5	5	2.684	1
XDH	2	0.307 79	2	2	3.177	1
DPP4	403 920	0.814 47	11	11	9.206	1
SLC6A2	14	0.388 96	5	5	2.332	1
PLAU	5.19×10 ⁸	0.970 76	13	13	10.484	1
SLC6A3	38	0.402 46	7	7	3.769	2
GSTP1	847	0.6123	8	9	7.858	3
ADH1C	2	0	1	2	1.75	1
ACHE	270	0.439 18	14	14	6.99	3

体现了药物成分和疾病靶点之间复杂的相互作用。进一步通过 GO 功能富集分析发现,党参、白花蛇舌草拮抗结直肠癌主要包含 79 个相关条目,其中分子功能涉及转录因子活性、蛋白质自聚体、p53 结合、RNA 聚合酶 II 转录因子结合和生长因子受体等;细

胞组成涉及膜筏、膜微区、受体复合物、RNA 聚合酶 II 转录因子复合物和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物等;生物过程涉及调控平滑肌和上皮细胞的增殖、调控 DNA 结合转录因子活性、血液循环以及对营养水平的反应等。KEGG 通路富集分析

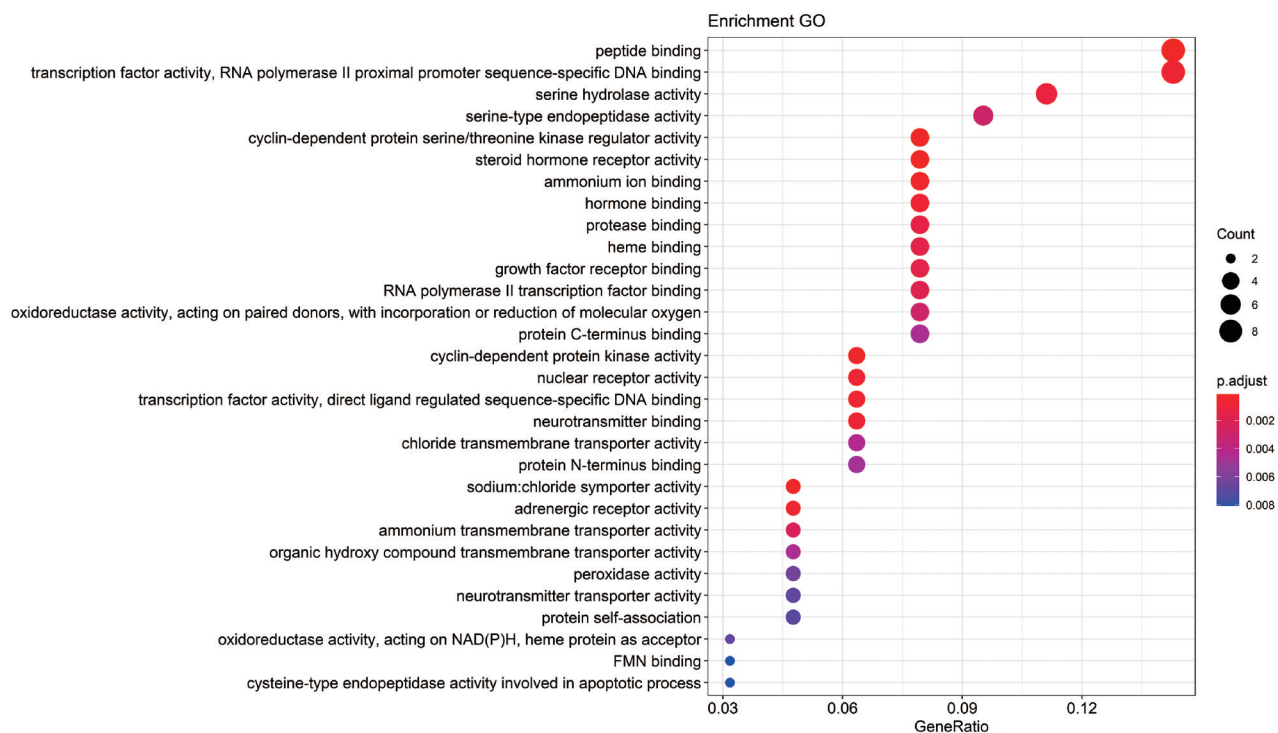


图 4 分子功能 GO 富集分析结果(前 30 位)

Fig. 4 Results of GO enrichment analysis for molecular function (Top 30)

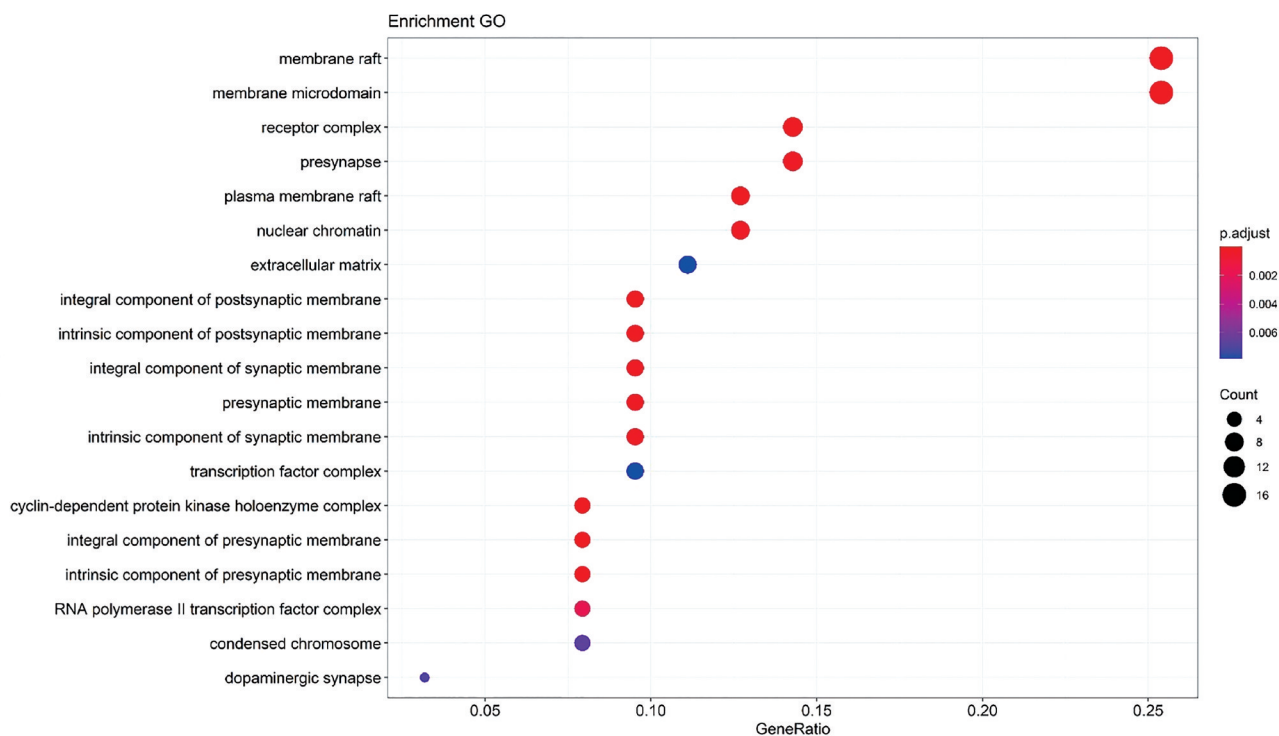


图 5 细胞组成 GO 富集分析结果(前 19 位)

Fig. 5 Results of GO enrichment analysis for cellular components (Top 19)

发现,党参、白花蛇舌草拮抗结直肠癌可能涉及 p53 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等。通过 <http://www.kegg.jp/> 插件进行通路注释分析,明确了党参、白花

蛇舌草干预结直肠癌相关路径中 p53 信号通路和 PI3K-Akt 信号通路等重要信号通路,可能与 p53、PKB/Akt、PI3k、CASP3、TGFβR II 等靶点相关。

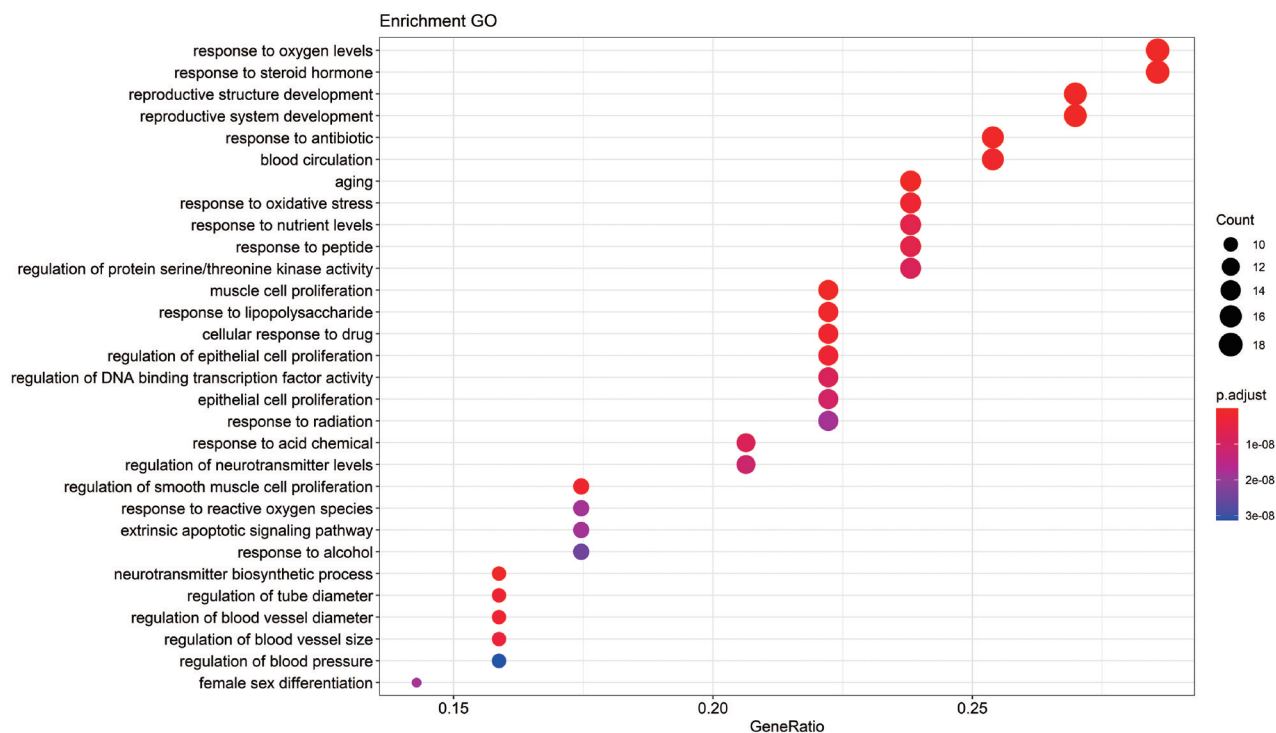


图 6 生物过程 GO 富集分析结果(前 30 位)

Fig. 6 Results of GO enrichment analysis for biological process (Top 30)

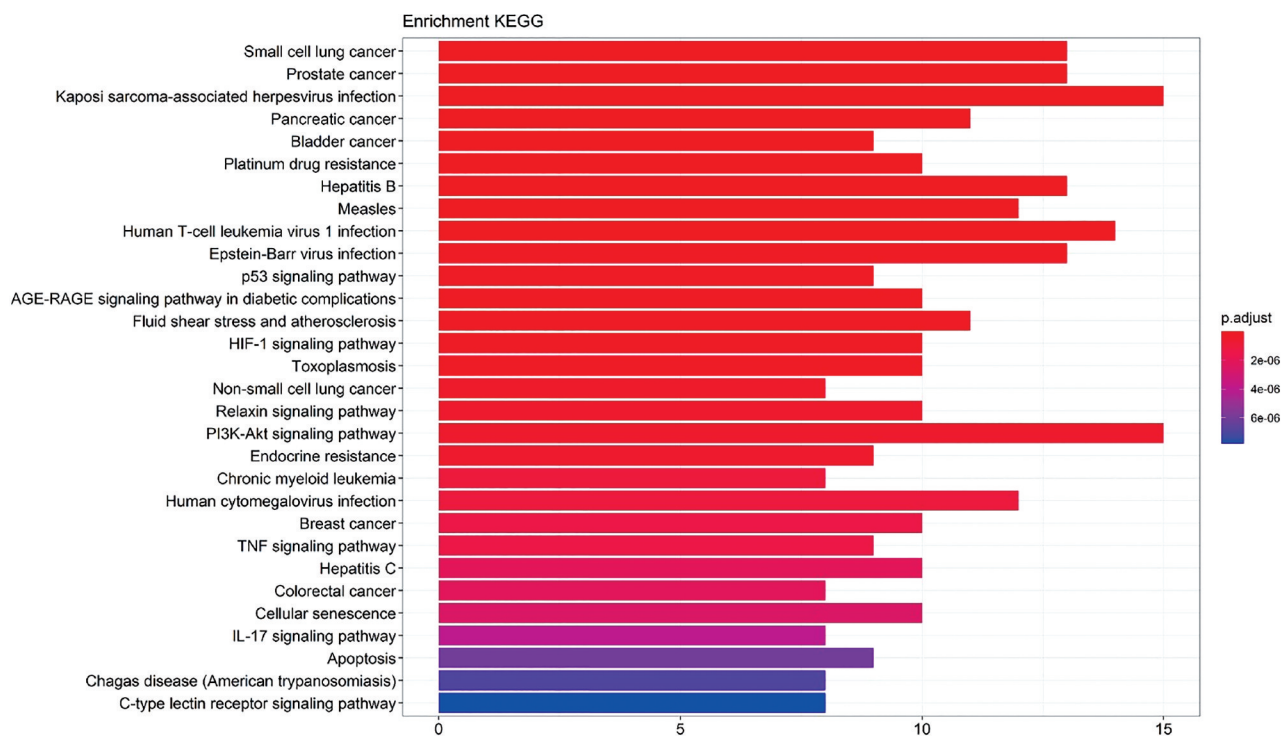
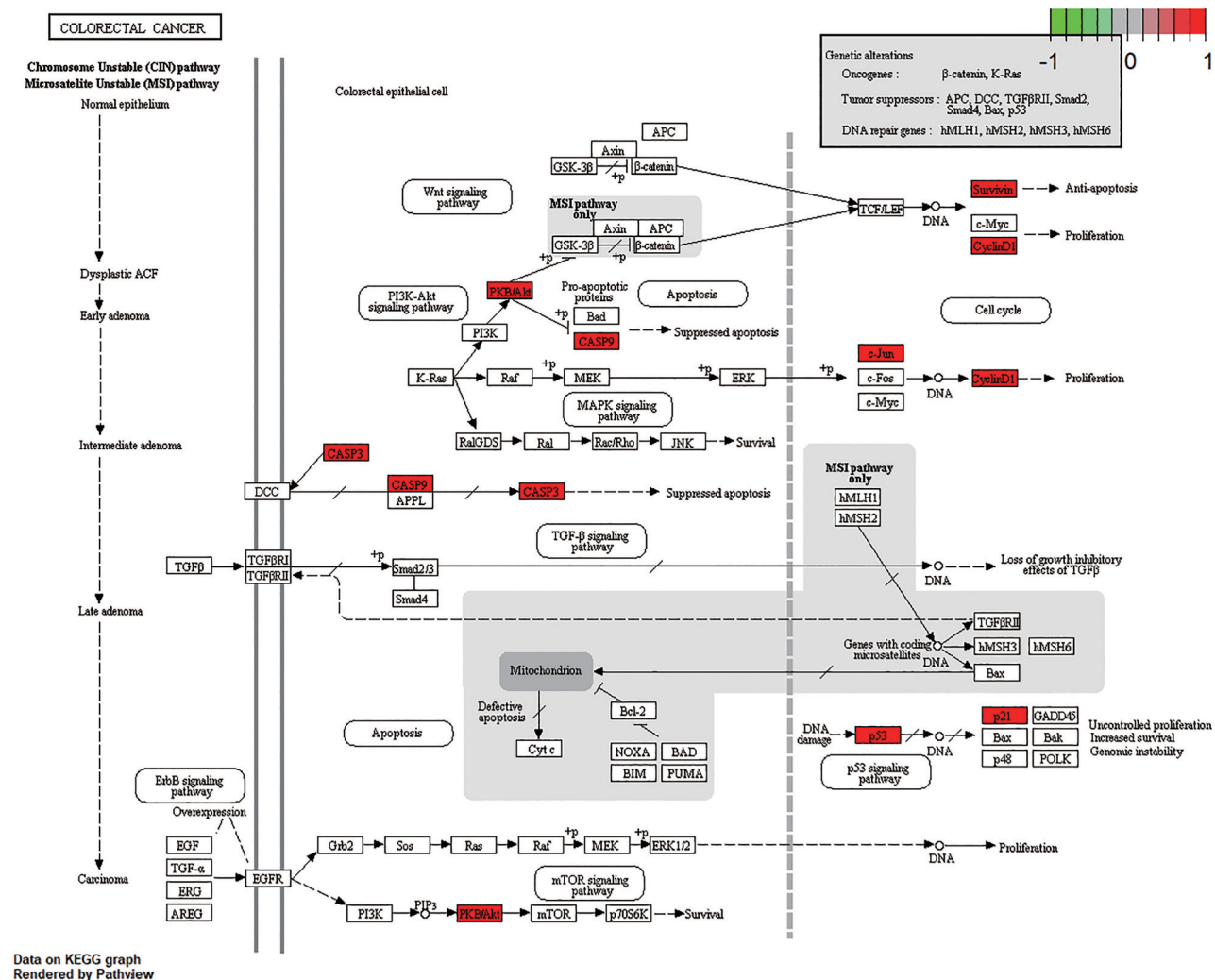


图 7 KEGG 富集分析结果(前 30 位)

Fig. 7 Results of KEGG enrichment analysis (Top 30)

结肠癌术后患者因体内癌毒消耗和肠道功能受损^[65],外加手术禁食水准备、失血等造成多种营养物质缺乏,导致体虚、免疫力下降和肠道伤口

恢复缓慢等,且后续化疗相关毒副作用可在一定程度上损伤机体。本研究发现,党参、白花蛇舌草的抗结肠癌作用与其有效成分调控生长因子、平滑



注：红色标注为有调控作用靶点。

Note: Red rectangles represent the targets of regulation roles.

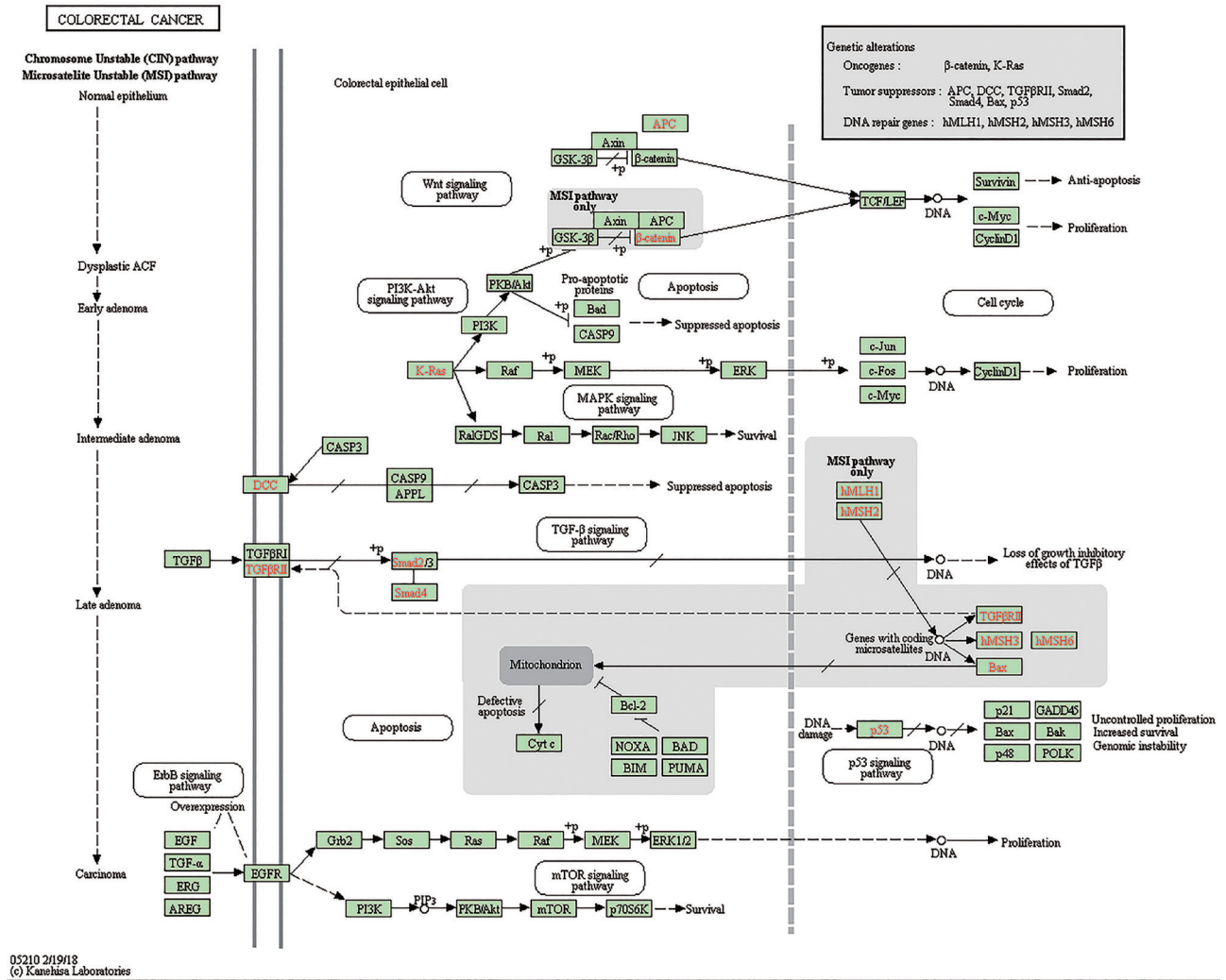
图 8 党参-白花蛇舌草调控结直肠癌通路靶点图

Fig. 8 The pathway targets diagram of *Codonopsis Radix-Hedyotis Diffusae Herba* in the regulation of colorectal cancer

肌和上皮细胞的增殖以及对营养水平的反应存在紧密联系,与 p53、PI3K、Akt 等靶点有关,并且 p53、PI3K/Akt 等信号通路相关靶点在相互作用中数目较多。在党参、白花蛇舌草的抗结直肠癌活性成分中,对应靶点较多的主要为木犀草素、槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇及蒽醌等。细胞实验研究证实,木犀草素的抗肿瘤机制主要与其抑制抗凋亡蛋白表达,进而促进肿瘤细胞凋亡有关^[66]。白花蛇舌草中的黄酮类化合物槲皮素对胃癌细胞 DNA 具有较强的裂解能力,可抑制胃癌细胞增殖^[67],还可通过介导 Akt 通路对肿瘤细胞发挥抑制增殖和促进凋亡的作用^[68]。木犀草素和槲皮素均可通过抑制肿瘤血管生成达到抑制肿瘤发展和转移的目的^[69]。β-谷甾醇可通过 PI3K/Akt 通路诱导肿瘤细胞自噬,将细胞周期阻滞

于 G₂/M 期,最终导致肿瘤细胞凋亡并抑制其转移^[70-72]。本研究 KEGG 富集分析结果显示,PI3K/Akt 信号通路为结直肠癌基因表达的重要通路。PI3K 被证实在多种肿瘤组织中异常表达,Akt 分为中部催化活性区、C 末端调节活性区和 N 末端 PH 结构域,参与肿瘤代谢的多个过程^[73]。PI3K/Akt 信号通路在逆转肿瘤多药耐药中发挥重要作用,可增强化疗疗效、减轻化疗毒副作用^[74],对破损细胞具有修复作用^[75],此外,PI3K/Akt 信号通路还可通过调节血液循环、增强免疫功能调控肿瘤的发展,以降低复发及转移率^[76-77]。

既往研究表明,豆甾醇在体内外对肿瘤细胞均具有抑制作用,可通过上调促凋亡基因 p53 的表达诱导肝癌细胞凋亡^[78]。白花蛇舌草中蒽醌类提取



05210 2/1918
 (c) Kanehisa Laboratories

注：绿色标注为潜在作用靶点。

Note: Green rectangles represent the targets of potential roles.

图9 党参-白花蛇舌草调控结直肠癌通路靶点图

Fig. 9 The pathway targets diagram of *Codonopsis Radix-Hedyotis Diffusae Herba* in the regulation of colorectal cancer

物对人类肿瘤细胞具有较高的抑制率^[79],含甲基、甲氧基和羟基类蒽醌是目前白花蛇舌草提取物中最受关注的有效成分之一,可通过多种途径诱导人类多种肿瘤细胞受体及配体的凋亡,并可上调p53基因的表达^[80]。本研究KEGG富集分析发现,p53是参与结直肠癌发生发展的重要基因,与结直肠癌相关信号通路关系密切。p53位于人类第17号染色体短臂,属于抑癌基因^[81],可通过阻断细胞G₁/G₀期发挥抗肿瘤作用,维持细胞的正常增殖,在肿瘤演变过程中具有重要作用^[82-83]。既往研究证实,上调p53通路相关蛋白可通过阻滞细胞周期、抑制肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞凋亡等有效抑制人结直肠癌细胞增殖^[84-85]。因此,党参、白花蛇舌草治疗结直肠癌术后患者的作用机制可能与其有效成分介导

p53、PI3K/Akt信号通路调控相关基因表达,抑制肿瘤细胞增殖、增强机体免疫、调节血液循环、修复受损肠道细胞等相关,从而促进患者机体恢复、抑制复发和转移、延长生存期、改善生活质量。

综上所述,本研究初步探索了党参、白花蛇舌草对结直肠癌术后患者的作用机制,成功预测了党参、白花蛇舌草协同治疗结直肠癌的主要活性成分、相关作用靶点和信号通路。二者治疗结直肠癌术后患者的作用机制可能与其有效成分介导p53、PI3K/Akt信号通路,调控通路中多种相关基因的表达,抑制结直肠癌细胞生长并促进其凋亡,增强机体免疫,调节血液循环、修复受损细胞等作用相关,最终抑制肿瘤复发和转移,减轻药物毒副作用,延长患者生存期并改善其生活质量,体现了中药多成

分、多靶点、多通路协同抗肿瘤且毒副作用小的特点,在抗肿瘤联合治疗中具有独特优势^[86-87],为进一步开展动物实验验证其具体作用机制奠定了基础。此外,本研究还发现,HIF-1、Relaxin 信号通路与党参、白花蛇舌草治疗结直肠癌的作用机制存在较紧密的关联,有待后期进一步深入研究,为开发更多、更具针对性的结直肠癌术后治疗方案提供新的思路。

参考文献

- [1] 曾凯,许利剑.外泌体源性 miRNA 在消化道肿瘤中的研究进展[J].医学研究生学报,2020,33(1):108-112. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.01.020.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3): 177-193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- [3] 陈明干,丁新德,章波,等.腹腔镜结直肠癌手术治疗对结直肠癌患者血清中 miR-17、miR-21、miR-20a 和 miR-92 水平的影响[J].中国内镜杂志,2020,26(2):28-31.
- [4] 王萍,王继平,谭慷.基于剂量体积联合等效均匀剂量在结直肠癌调强放疗中对危及器官优化的剂量学研究[J].武汉大学学报(医学版),2020,41(3):423-427. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2019.0363.
- [5] 邓开,黎芬,刘广宣.结直肠癌化疗所致肝损伤的影响因素及保肝药的合理性研究[J].中国现代应用药学,2019,36(17):2202-2208. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.17.017.
- [6] 陈功.2018 年结直肠癌治疗进展盘点[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(1):5-14. DOI: 10.12151/JMCM.2019.01-02.
- [7] 孙瑞华,蔡新生.中医药对大肠癌的精准治疗及研究进展[J].陕西中医,2019,40(11):1653-1656. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2019.11.045.
- [8] 周利红,王婷,韩植芬,等.大肠癌血瘀证与非血瘀证患者肿瘤组织血管新生标记物、HIF-1 α 和 VEGF 表达的差异性[J].上海中医药杂志,2019,53(10):28-32. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2019.10.007.
- [9] 王宁,刘硕,杨雷,等.2018 全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(1):87-97.
- [10] 林怡,陶丽.结直肠癌转移的中医理论构想[J].上海中医药杂志,2020,54(2):6-9. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2020.02.002.
- [11] 董希琛,汉京华,李丽娜,等.肿瘤相关糖类抗原 Tn 异常表达促进人结肠癌细胞的恶性程度研究[J].中国医刊,2020,55(2):171-174. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2020.02.016.
- [12] 李银珍,杜日昌,丁宇,等.环氧化酶 2 及癌胚抗原在结肠癌分子病理研究中的作用探讨[J].中外医学研究,2020,18(3):69-71. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2020.03.029.
- [13] CORSINI E M, MITCHELL K G, MEHRAN R J, et al. Colorectal cancer mutations are associated with survival and recurrence after pulmonary metastasectomy [J]. J Surg Oncol, 2019, 120(4): 729-735. DOI: 10.1002/jso.25630.
- [14] 刘郁,耿加敏,段绍斌.长链非编码 RNA-ATB 在结直肠癌组织中表达及临床意义[J].中国实验诊断学,2020,24(2):312-315. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2020.02.038.
- [15] 谭佳妮,刘文豪,沈卫星,等.消癌解毒方对结直肠癌细胞增殖的抑制作用及其机制研究[J].广州中医药大学学报,2020,37(2):311-316. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2020.02.023.
- [16] 张超,韩振国.化疗联合中药治疗在结直肠癌术后的临床效果观察[J].中国当代医药,2015,22(14):135-138,141.
- [17] 韩柏辰,杨扬,蔡溱.补气类中药饮片在中医治疗癌症中的应用[J].药学服务与研究,2019,19(3):230-232.
- [18] 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. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.93.044.
- [19] 靳祎祎,李琮瑜,赖子君,等.白花蛇舌草通过调控 hedgehog 通路增加大肠癌耐药细胞的药物蓄积研究[J].康复学报,2016,26(3):34-39. DOI: 10.3724/SP.J.1329.2016.03034.
- [20] 黄圆圆,张元,康利平,等.党参属植物化学成分及药理活性研究进展[J].中草药,2018,49(1):239-250. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.01.033.
- [21] 陈嘉屿,胡林海,吴红梅,等.党参多糖类对荷瘤小鼠免疫应答及抑瘤作用研究[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(17):1357-1362. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2015.17.007.
- [22] 方志斌,李艳艳,杨雅琳,等.党参总皂苷对人肝癌 SMMC-7721 细胞的抑制作用及其机制[J].中国药房,2015,26(10):1356-1359.
- [23] 陈四明,蒋益兰,赵媛,等.蒋益兰运用健脾消痞方治疗胰腺癌经验[J].中医肿瘤学杂志,2019,1(5):67-70. DOI: 10.19811/j.cnki.issn2096-6628.2019.05.016.
- [24] 杨瑾,袁德培,陈龙全,等.党参多糖类成分抗肿瘤活性的研究进展[J].湖北民族学院学报(医学版),2011,28(3):67-68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8164.2011.03.022.
- [25] GAO S M, LIU J S, WANG M, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Codonopsis*: a review [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 219: 50-70. DOI: 10.1016/j.jep.2018.02.039.
- [26] 王水英,晋鑫,王群,等.健脾益气补血方对肺癌术后气血亏虚型患者肿瘤相关性乏力疗效的影响[J].河北中医药学报,2019,34(6):16-19. DOI: 10.16370/j.cnki.13-1214/r.2019.06.005.
- [27] 童林萍,潘一红,陶德友.益气升降汤辅助治疗对结肠癌患者术后功能的影响[J].中华全科医学,2019,17(12):2096-2098. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001136.
- [28] 乔喜婷,邱春丽,肖海娟,等.益气通腑汤预防结直肠癌根治术后复发转移疗效研究[J].陕西中医,2019,40(11):1513-1515. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2019.11.007.
- [29] 蒙洁,陈冬梅,刘佳佳,等.基于网络药理学的党参干预肠易激综合征作用机制研究[J].中国中医药信息杂志,2020,27(1):80-85. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.201903174.
- [30] 张建军,胡春玲.中药党参研究的现代进展[J].甘肃高师学报,2017,22(3):39-43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9020.2017.03.011.
- [31] 王骁,范焕芳,李德辉,等.白花蛇舌草的抗癌作用研究进展[J].中国药房,2019,30(10):1428-1431.
- [32] 边文山.白花蛇舌草的抗肿瘤机制分析进展以及在血液病中的应用探析[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(28):198. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2019.28.142.
- [33] 车宏伟,杨海宁,谭晓川,等.白花蛇舌草不同提取部位抗肿瘤作用研究进展[J].亚太传统医药,2019,15(3):191-193. DOI: 10.11954/ytctyy.201903069.
- [34] 毛宇,徐芳,徐小娟,等.白花蛇舌草抗肿瘤成分及其作用机理研究进展[J].现代预防医学,2015,42(17):3128-3132.
- [35] 江燕妮.白花蛇舌草的活性成分及药理作用的研究进展[J].名医,2019(3):235.
- [36] GUPTA S, ZHANG D, YI J, et al. Anticancer activities of *Oldenlandia diffusa* [J]. J Herb Pharmacother, 2004, 4(1): 21-33.

- DOI: 10.1080/j157v04n01_03.
- [37] 林久茂, 魏丽慧, 李琼瑜, 等. 白花蛇舌草通过调控 Wnt/ β -catenin 通路抑制大肠癌细胞及大肠癌干细胞的生长[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1805-1808.
- [38] 彭军, 魏丽慧, 林久茂, 等. 白花蛇舌草通过阻滞细胞周期抑制人结肠癌细胞的增殖[J]. 福建中医药, 2012, 43(4): 48-50. DOI: 10.13260/j.cnki.jfjctm.010403.
- [39] 夏永欣, 尚品杰, 张向东. 白花蛇舌草方剂联合放疗对食道癌患者生活质量的影响及疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(17): 209-211. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170209.
- [40] 闫早兴, 袁红霞. 袁红霞治疗胃癌前病变经验[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(12): 1010-1012. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2018.12.012.
- [41] 王利民, 高宇, 张福鹏, 等. 王晔星辨治大肠癌肝转移经验[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(6): 79-81. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2020.06.007.
- [42] 杨晓庆, 王媛. 扶正益肠方治疗结肠癌术后 40 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(5): 13-15. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.05.005.
- [43] 董琴晖, 金剑英, 朱健, 等. 益气健脾化积方对晚期结肠癌患者免疫功能和生活质量的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(12): 994-996. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2019.12.010.
- [44] 张暖, 齐元富. 齐元富治疗大肠癌常用药及对病案举隅[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5217-5220.
- [45] 何思敏, 曹翠敏, 廖红珠, 等. 扶正消癌汤联合化疗对结肠癌患者的临床疗效及对患者生存率的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(5): 31-33. DOI: 10.16254/j.cnki.53-1120/r.2020.05.011.
- [46] ZHANG J Y, WANG L, LIANG R X, et al. Explore anti-atherosclerotic mechanism of component compatibility of Danshen and Shanzha based on network pharmacology and cell level [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2016, 41(23): 4408-4415. DOI: 10.4268/cjcm20162319.
- [47] LI J S, ZHAO P, LI Y, et al. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15290. DOI: 10.1038/srep15290.
- [48] PUNDIR S, MARTIN M J, O'DONOVAN C, et al. UniProt tools [J]. Curr Protoc Bioinform, 2016, 53(1): 1.29.1-1.29.15. DOI: 10.1002/0471250953.bi0129s53.
- [49] ZHANG L G, SHI X Q, HUANG Z Q, et al. Network pharmacology approach to uncover the mechanism governing the effect of *Radix achyranthis bidentatae* on osteoarthritis [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 121. DOI: 10.1186/s12906-020-02909-4.
- [50] LEOW C Y, KAZI A, HISYAM ISMAIL C M K, et al. Reverse vaccinology approach for the identification and characterization of outer membrane proteins of *Shigella flexneri* as potential cellular- and antibody-dependent vaccine candidates [J]. Clin Exp Vaccine Res, 2020, 9(1): 15-25. DOI: 10.7774/cevr.2020.9.1.15.
- [51] TAHA K F, KHALIL M, ABUBAKR M S, et al. Identifying cancer-related molecular targets of *Nandina domestica* Thunb. by network pharmacology-based analysis in combination with chemical profiling and molecular docking studies [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 249: 112413. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112413.
- [52] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. Cluster Profiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. OMICS, 2012, 16(5): 284-287. DOI: 10.1089/omi.2011.0118.
- [53] WANG Y, JIN H Y, FANG M Z, et al. Epigallocatechin gallate inhibits dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(17): 2064-2081. DOI: 10.3748/wjg.v26.i17.2064.
- [54] 石磊, 李万鹏, 安军钰, 等. 基于生物信息学挖掘糖尿病心肌病表达谱芯片[J]. 中国医药导报, 2019, 16(24): 19-23.
- [55] 唐加龙, 陈健, 曹永兵, 等. 基于网络药理学探索复方生地合剂治疗系统性红斑狼疮的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(24): 2500-2506. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacyj.2019.24.08.
- [56] 郝力争. 结直肠癌肝转移的中医研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(12): 129-133. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.12.053.
- [57] 黄箫娜, 尤建良. 益气健脾汤联合卡培他滨对结肠癌患者血清炎症细胞因子 IL-6、IL-8 的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(9): 1442-1444. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.09.041.
- [58] 戴玲玲, 孟鹏, 毛俊俊, 等. 肿瘤康复治疗在结肠癌化疗后癌因性疲乏之中的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2019, 1(3): 6-10. DOI: 10.19811/j.cnki.issn2096-6628.2019.03.002.
- [59] 徐荷芬, 霍介格, 魏国利, 等. 中医药治疗肿瘤临证思路撷粹[J]. 江苏中医药, 2017, 49(6): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2017.06.001.
- [60] 程怡, 李健民, 赵喜颖, 等. 基于“伏毒致病”学说探讨预防结肠腺瘤复发的证治思路[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7): 1387-1391. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2020.07.033.
- [61] 刘吟宇, 张培彤, 邓雯琦, 等. 中药当归补血汤加减治疗肿瘤化疗所致贫血对患者预后的影响[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(1): 87-92. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2020.01.16.
- [62] 冉爱华. 中医辨证论治结肠癌术后的临床研究[J]. 中国实用医药, 2019, 14(3): 120-122. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.03.073.
- [63] 李森, 陈雷, 胡兵. 中医药治疗大肠癌转化研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(15): 1698-1703. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.15.025.
- [64] 张利利, 常廷民, 张超贤, 等. 血清超氧化物歧化酶和结肠癌患者营养水平的关联性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(4): 606-610. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.04.019.
- [65] 张雪燕, 李蕾蕾, 石晓丽, 等. 木犀草素对喉癌 Hep2 细胞凋亡的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(6): 883-886. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.12.027.
- [66] 范燕燕, 陈有志, 卢英恺, 等. 白花蛇舌草-半枝莲药对组方对胃癌 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. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.01.030.
- [67] 孙阳, 于水澜, 吴勃岩, 等. 槲皮素自微乳的抗肿瘤作用及其机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 97-101. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20181315.
- [68] 李娜, 邢书娟, 黄国友, 等. 抗肿瘤血管生成治疗的研究进展及应对策略[J]. 生命科学研究, 2020, 24(1): 62-67. DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2020.01.009.
- [69] 孙玉成, 刘晓巍, 片光哲. β -谷甾醇诱导人胃癌细胞自噬与凋亡的作用及机制研究[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 866-871.
- [70] 李元凤. β -谷甾醇-D-葡萄糖苷对乳腺癌细胞增殖、凋亡和侵袭转移的影响[D]. 重庆: 西南大学, 2019.

- [71] 李铮, 张解玉, 姚子昂, 等. 基于网络药理学分析人参-黄芪治疗肺癌潜在靶点和机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 207-213. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200537.
- [72] 张刚, 郭剑, 李杰, 等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在胃癌组织中的表达及意义[J]. 广东医学, 2016, 37(9): 1330-1332. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2016.09.010.
- [73] 董华承, 吴爽, 周易, 等. 组织 GST- π 、p53 蛋白及 COX-2 表达与肾癌的关系探究[J]. 中国医学创新, 2020, 17(2): 130-133. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.02.034.
- [74] 史东梅, 董明, 陆颖, 等. PI3K/Akt 信号通路与骨破坏: 问题与机制[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3716-3722. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2728.
- [75] 武博荣, 金萌, 王卫真, 等. PI3K/AKT 信号通路在肿瘤调控中的免疫作用及分子机制[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(16): 135-137. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2013.16.138.
- [76] 朱金墙, 宋宛珊, 马妍, 等. PI3K/Akt 信号通路与血管性痴呆的关系及中药干预作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 223-229. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090223.
- [77] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展[J]. 中国当代医药, 2015, 22(24): 15-17.
- [78] 孙晓春, 郭佳宸, 孙琛, 等. 桔梗、白花蛇舌草不同组分对人肺癌细胞 A549 的抑制作用[J]. 中国农学通报, 2019, 35(1): 144-148.
- [79] 浦飞飞, 陈凤霞, 夏平. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分和作用机制的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(17): 1985-1988, 1996. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.17.01.
- [80] 李昂. 致癌、抑癌, 还是别的什么? 认识 p53 基因的 40 年[J]. 科学文化评论, 2019, 16(5): 22-36. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6804.2019.05.002.
- [81] 马德程, 武丽萍, 赵华文, 等. 结直肠癌相关的原癌基因和抑癌基因研究现状及进展[J]. 河北医药, 2019, 41(14): 2210-2215. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.14.033.
- [82] 赵巍, 李琳, 张肖洁, 等. RUNX3 和 p53 在结直肠锯齿状病变及结直肠癌组织中的表达及意义[J]. 中国当代医药, 2019, 26(20): 40-42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2019.20.013.
- [83] DHAR D, ANTONUCCI L, NAKAGAWA H, et al. Liver cancer initiation requires p53 inhibition by CD44-enhanced growth factor signaling [J]. Cancer Cell, 2018, 33(6): 1061-1077.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.05.003.
- [84] 张笛, 罗雅菲, 徐凌云. 黄芩苷和黄芩素抗肿瘤作用研究新进展[J]. 中南药学, 2020, 18(4): 613-620. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.04.019.
- [85] 汤庆丰, 孙健, 于卉, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路的中药抗肿瘤多药耐药作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(6): 78-82. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2016.06.018.
- [86] 王乐琪, 张云帆, 李莎莎, 等. 丹参治疗微循环障碍作用机制的“成分-靶点-通路”多层次互作网络模型研究[J]. 中草药, 2020, 51(2): 439-450. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.022.
- [87] 吴秋雪, 孙梦瑶, 许博, 等. 中药干预代谢重编程抗肿瘤研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(2): 94-100. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2020.02.017.

收稿日期: 2020-07-24 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 屈映, 李诗莹, 张书信, 等. 党参、白花蛇舌草防治结直肠癌术后复发转移的网络药理学研究[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(6): 707-719. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.09.

Cite this article as: QU Ying, LI Shiyong, ZHANG Shuxin, et al. Network pharmacological study of *Codonopsis Radix* and *Hedyotis Diffusae Herba* in prevention and treatment of recurrence and metastasis of postoperative colorectal cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2021, 11(6): 707-719. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.09.