·论　　著·

基于网络药理学及分子对接研究黄芪-党参治疗胃癌的分子生物学机制*

罗春苗[1]，覃敏珍[1△]，鲍美霜[1]，姚敦卫[1]，朱博杰[2]，凌春丰[1]

（百色市人民医院：1. 消化内科二区；2. 中医科，广西 百色 533000）

［摘　要］ **目的**　采用网络药理学及分子对接研究黄芪-党参有效成分治疗胃癌的分子生物学机制。**方法**　采用中药系统药理学数据库与分析平台检索并收集黄芪与党参的活性成分及其对应靶点。通过人类孟德尔遗传数据库和人类基因组注释数据库收集与胃癌相关靶点，并与药物成分所对应的靶点相比较，筛选出相同部分，即获得黄芪-党参与胃癌重合的潜在靶点。采用可视化 Cytoscape3. 9. 0 软件建立对药物与疾病靶点相映射得到黄芪-党参治疗胃癌的作用靶点，运用 STRING 软件构建“化合物-靶点”作用网络与蛋白质相互作用网络，筛选发挥治疗作用的关键成分与关键靶点，对关键靶点进行基因本体和京都基因与基因组百科全书富集分析获知其潜在的作用机制。**结果**　共筛选出黄芪-党参 63 个候选活性成分，主要发挥抗胃癌的活性成分有木犀草素、槲皮素、山柰酚、异鼠李素等 6 个，主要作用靶点有 CCND1、MYC、TP53、FOS、MCL1、CDK4、RUNX2 等 13 个。主要集中于有丝分裂细胞周期的调控、DNA 转录的激活、多种肽酶活性等生物学过程，以及磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路、P53 信号通路等生物学通路。分子对接结果表明药物有效成分与对应靶点均具有较强的结合活性。**结论**　黄芪-党参有效活性成分通过调控细胞凋亡、介导磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 等信号通路抑制胃癌细胞增殖，促进癌细胞凋亡发挥抗胃癌作用，具有多成分、多靶点、多通路的作用机制。

［关键词］ 胃肿瘤；　黄芪；　党参；　网络药理学；　分子对接

DOI：10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2024. 04. 002　　**中图法分类号**：R735. 2

文章编号：1009-5519(2024)04-0548-06　　**文献标识码**：A

Study on molecular biological mechanism of Astragalus membranaceus-Codonopsis pilosula in the treatment of gastric cancer based on network pharmacology and molecular docking*

LUO Chunmiao[1], *QIN Minzhen*[1△], *BAO Meishuang*[1], *YAO Dunwei*[1], *ZHU Bojie*[2], *LING Chunfeng*[1]

(1. *Division* 2, *Department of Gastroenterology*; 2. *Department of Traditional Chinese Medicine*, *Baise People's Hospital*, *Baise*, *Guangxi* 533000, *China*)

［**Abstract**］ **Objective**　To study the molecular biology mechanism of the effective ingredients of Astragalus membranaceus-Codonopsis pilosula in the treatment of gastric cancer by network pharmacology and molecular docking. **Methods**　The active ingredients and corresponding targets of Astragalus membranaceus-Codonopsis pilosula were collected from the database of Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology. The targets related to gastric cancer were collected from the Online Mendelian Inheritance in Man and GeneCards databases, and the same parts were screened out by comparing with the corresponding targets of drug components, that is, potential targets for overlapping Astragalus membranaceus-Codonopsis pilosula and gastric cancer were obtained. The visual Cytoscape3. 9. 0 software was used to establish the mapping between drugs and disease targets to obtain the action targets of Astragalus membranaceus-Codonopsis pilosula in the treatment of gastric cancer. The STRING software was used to construct the “compound target” action network and protein interaction network to screen the key components and key targets that played a role in the treatment of gastric cancer. Gene Ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes enrichment analysis were used to analyze the potential mechanisms of key targets. **Results**　A total of 63 candidate active ingredients of Astragalus membranaceus-Codonopsis pilosula were screened out, and six active ingredients were mainly luteolin, quercetin, kaempferol and isorhamnetin, and 13 main targets were CCND1, MYC, TP53, FOS,

* **基金项目**：广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20211090)。

作者简介：罗春苗(1989－)，硕士研究生在读，主要从事消化系统疾病的诊治及研究。　△ **通信作者**，E-mail：qinminzhen@126. com。

MCL1,CDK4 and RUNX2. It mainly focused on biological processes such as the regulation of the mitotic cell cycle,the activation of DNA transcription,and multiple peptidase activities,and mainly focuses on the biological pathways such as phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B signaling pathway and P53 signaling pathway. Molecular docking results showed that the active compounds of the drugs had strong binding activity with their corresponding targets. **Conclusion**　The active components of Astragalus membranaceus-Codonopsis pilosula inhibit the proliferation of gastric cancer cells and promote the apoptosis of cancer cells by regulating cell apoptosis and mediating phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B signaling pathway,which has a multi-component,multi-target and multi-pathway mechanism.

[**Key words**]　Gastric tumor;　Astragalus membranaceus;　Codonopsis pilosula;　Network pharmacology;　Molecular docking

胃癌的发病率在恶性肿瘤中排名第 5 位,严重影响患者生活质量,而中国胃癌患者占全世界的 70%[1]。胃癌主要治疗方案为手术及化疗,患者总体预后差,5 年生存率低[2]。中医药治疗和预防癌症在中国具有悠久的历史,因其能协同增效及降低西药毒性而越来越受到人们的重视[3]。中药具有多靶点、多成分治疗胃癌的特点,在延缓胃癌发展进程、改善患者症状、延长生存期等方面均具有较大优势,是目前研究热点之一[4]。现代研究表明,黄芪、党参中的有效成分具有抑制胃癌细胞增殖、诱导胃癌细胞凋亡等作用[5-6]。本研究通过网络药理学及分子对接研究了黄芪-党参治疗胃癌的分子生物学机制,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象　将中药系统药理学数据库与分析平台数据库、人类孟德尔遗传数据库、人类基因组注释(GeneCards)数据库等中党参及黄芪的成分与对应靶点、胃癌相关靶标、“胃恶性肿瘤”及“胃腺癌”的胃癌相关已知靶基因信息作为研究对象。

1.2　方法

1.2.1　黄芪、党参化学成分收集及作用靶点筛选　在中药系统药理学数据库与分析平台数据库中分别输入党参、黄芪进行成分与对应靶点的查询。选择标准:阈值口服利用度大于或等于 30%,类药性大于或等于 0.18。筛选出化合物及作用靶点,运用 Uniprot 和 GeneCards 数据库查询与靶点蛋白相对应的人类基因名称,并规范统一,剔除无靶点的化学成分及多余的重复项,进行标准化处理。

1.2.2　胃癌相关靶点收集　利用 GeneCards 数据库(https://www.genecards.org/)和人类孟德尔遗传数据库(https://www.omim.org/),以“gastric cancer”“stomach cancer”为关键词进行检索,获得“胃恶性肿瘤”“胃腺癌”等胃癌相关已知靶基因信息,汇总后删除重复基因。

1.2.3　党参、黄芪抗胃癌潜在作用靶点收集　应用 R 语言(R version4.2.0)将 1.2.1、1.2.2 项获得的化合物靶点和疾病靶点取交集,获得黄芪、党参抗胃癌的潜在作用靶点,并绘制韦恩图。

1.2.4　构建“药物-成分-疾病-靶点”网络　将 1.2.3 项获得的药物、疾病共同靶点基因数据导入 Cytoscape3.9.0 软件构建“药物-成分-疾病-靶点”交集网络。

1.2.5　构建蛋白质相互作用网络及筛选关键靶点　将 1.2.3 项获得的药物、疾病共同靶点导入 STRING 数据库(https://string-db.org/Version 11.0),其蛋白质交互作用可信度分为 3 个等级,交互作用评分大于 0.70 分为高可信度,0.40～0.70 分为中可信度,0.15～<0.40 分为低可信度。选择交互作用可信度大于 0.40 分的靶点,并隐藏游离节点,构建黄芪-党参抗胃癌靶点的蛋白质相互作用网络,导入 Cytoscape 3.9.0 软件,利用 CytoNCA 插件,通过以度中心性、紧密中心性和中介中心性 3 个参数为指标进行筛选,得出网络关键节点,即党参、黄芪治疗胃癌的关键作用靶点。

1.2.6　基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析　采用 R 语言对获得的基因进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。首先在 R 语言中安装 Bioconductor 软件包“org.Hs.eg.db”并运行,将黄芪、党参治疗胃癌的关键靶基因转换成 entrezID 以进行关键靶基因 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,选择 $P<0.05$ 和 FDR<0.05 的条目作为显著富集通路。选取最重要的前 10 个条目进行分析并完成可视化。

1.2.7　活性成分-靶点分子对接验证　应用蛋白质数据库(http://www.rcsb.org)下载核心靶点蛋白的 3D 结构,通过 PubChem 数据库获取活性成分二级结构,对其进行能量最小化。使用半柔性对接方法,采用 PyMOL(v2.5.3)、AutoDock Tools 1.5.7 对核心靶点蛋白进行去水、删除原配体、加氢等。通过 AutoDock vina 进行分子对接,并利用 PyMOL 可视化蛋白-小分子的对接结果。

2　结　　果

2.1　黄芪、党参活性成分　活性成分中党参 124 个,黄芪 176 个。党参潜在活性成分 47 个,黄芪潜在活

性成分 16 个，活性成分间无重复。运用 Uniprot、GeneCards 数据库将筛选的作用靶点蛋白转换校正为官方基因名并去重后分别得到 182、171 个靶点基因。见表 1。

表 1　党参、黄芪抗胃癌潜在作用靶点信息

药物名称	MOL 编号	活性成分	作用靶点
党参	MOL003177	Syringaldehyde	ADRA2A
	MOL000449	Stigmasterol	CHRm3
	MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	DRD1
	MOL000421	nicotinic acid	ADH1B
	MOL000044	atractylenolideⅡ	GABRA1
	MOL000045	atractylenolideⅢ	TNF
	MOL004582	Methyl naphthalene	LYZL6
	MOL005321	灌木远志酮	HSP90AA1
	MOL000006	木犀草素	TP53
黄芪	MOL000239	Jaranol	AR
	MOL000354	异鼠李素	RELA
	MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	CHRm3
	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	CHRM2
	MOL000392	formononetin	HSD3B1
	MOL000417	毛蕊异黄酮	CAMTA2
	MOL000387	Bifendate	HSP90AA1
	MOL000422	山柰酚	RELA
	MOL000098	槲皮素	CDKN1A

注：因信息量过多，仅展示部分信息。

2.2　黄芪、党参抗胃癌潜在作用靶点　将从 GeneCards 数据库和人类孟德尔遗传数据库中收集到的与胃癌相关的已知靶基因取并集得到 2 073 个相关靶基因（不含重复），应用 R 语言将黄芪和党参潜在作用靶点与胃癌相关靶点取交集绘制韦恩图，见图 1、2。得到 39 个药物与疾病共同靶点，提示党参、黄芪既有单独的关键作用靶点发挥抗胃癌作用，又有共同的关键作用靶点协同发挥抗胃癌作用。

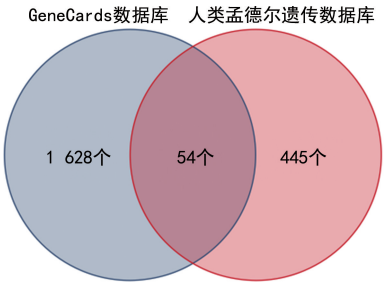


图 1　疾病相关基因韦恩图

2.3　“药物-成分-疾病-靶点”网络　共包括节点 36 个，262 条边。药物活性成分中 1 个化合物可与多个靶点结合，同时，不同化合物也可作用于同一靶点，说明黄芪、党参抗胃癌具有多成分、多靶点协同作用的特性。

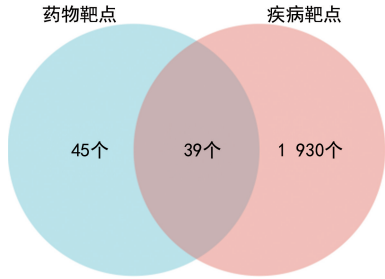


图 2　“药物-疾病”交集基因韦恩图

2.4　关键基因　筛选出 CCND1、MYC、TP53、FOS、HSP90AA1、RUNX2 等 13 个核心靶点基因。见表 2。

表 2　黄芪、党参治疗胃癌的关键靶点信息

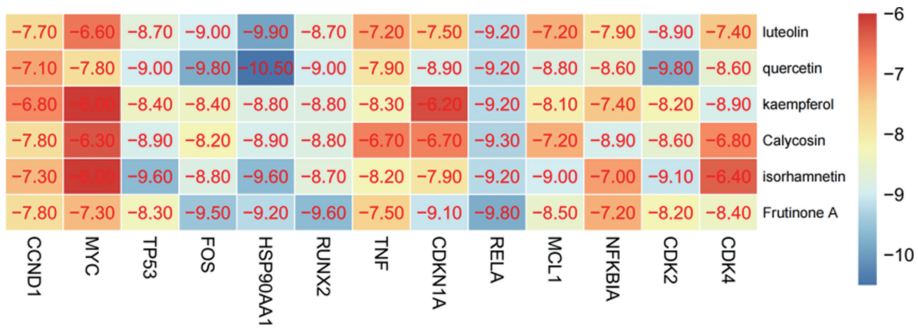
核心靶点	中介中心性	紧密中心性	度中心性
CDKN1A	1.2	1.0	24.0
MYC	1.2	1.0	24.0
TNF	1.2	1.0	24.0
CDK2	1.0	0.9	20.0
RUNX2	1.0	0.8	16.0
CDK4	1.2	1.0	24.0
MCL1	0.2	0.9	22.0
NFKBIA	0.2	0.9	22.0
HSP90AA1	1.2	1.0	24.0
CCND1	1.2	1.0	24.0
FOS	1.2	1.0	24.0
RELA	1.0	0.9	20.0
TP53	1.2	1.0	24.0

2.5　GO 功能富集分析　共得到黄芪、党参潜在治疗靶点的 GO 条目 1 562 条，其中生物学过程 1 429 条、分子功能 104 条及细胞组分 29 条。潜在治疗靶点涉及的生物学过程主要为有丝分裂细胞周期的调控、细胞因子介导的信号途径、对异种生物刺激的反应等。细胞组分中主要是对蛋白激酶复合物、转录调控复合体、周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物等有显著作用。分子功能中主要是对 DNA 结合转录因子的结合、泛素样蛋白连接酶结合细胞周期结合蛋白等有显著作用。

2.6　KEGG 通路富集分析　共得到黄芪、党参在治疗靶点显著富集的 KEGG 通路 110 条，其中磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）信号通路、C 型肝炎、人 T 淋巴细胞白血病 1 型病毒通路位居前 3 位。

2.7　分子对接结果　将筛选后的 6 个药物活性成分即木犀草素、槲皮素、山柰酚、毛蕊异黄酮、异鼠李素、灌木远志酮作为配体分子与 CCND1、MYC、TP53、

FOS、HSP90AA1、RUNX2、TNF、CDKN1A 等胃癌核心靶点基因作为受体蛋白进行分子对接，用配体分子与受体蛋白对接结合能的值绘制热图。见图 3。其中结合能小于－5.0 kJ/mol 表明结合性能良好，小于－7.0 kJ/mol 表明结合性能较强。结合能越小对接结果越好。6 个活性成分均能与核心靶点有较强的结合，其中木犀草素、槲皮素、异鼠李素对接结果显著。利用 PyMOL 可视化蛋白-小分子的对接结果见图 4～7。



注：结合能单位为 kJ/mol。

图 3　分子对接热图

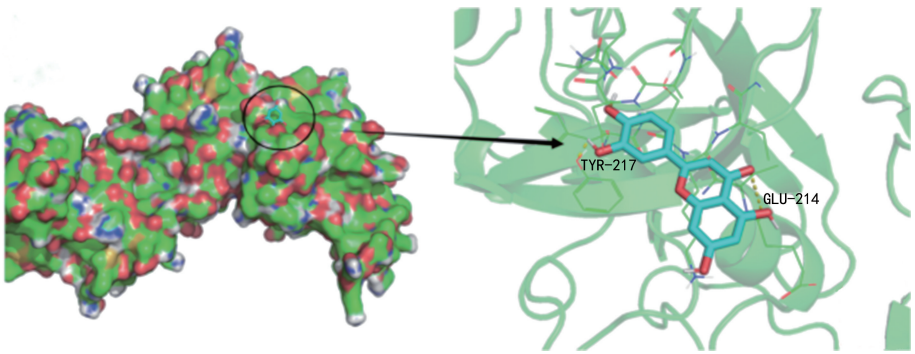


图 4　木犀草素与 TP53 分子对接的条带图及蛋白结果图

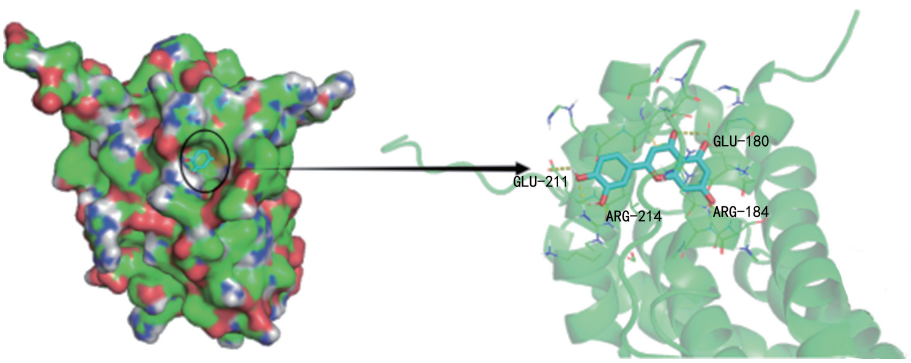


图 5　木犀草素与 MCL1 分子对接的条带图及蛋白结果图

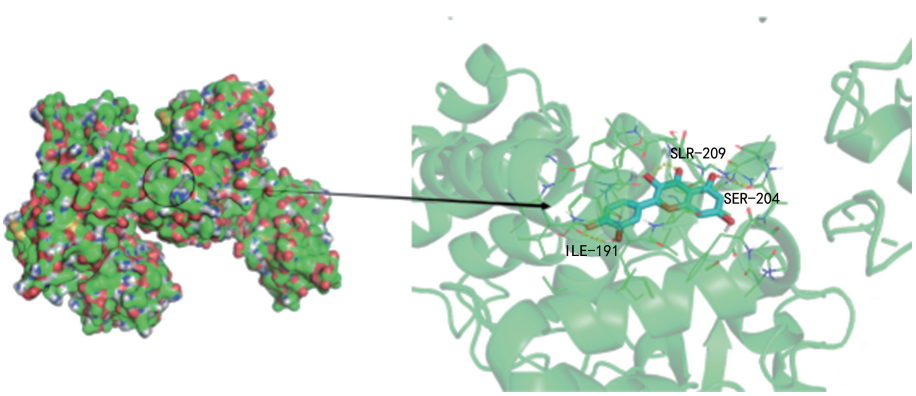


图 6　槲皮素与 RELA 分子对接的条带图及蛋白结果图

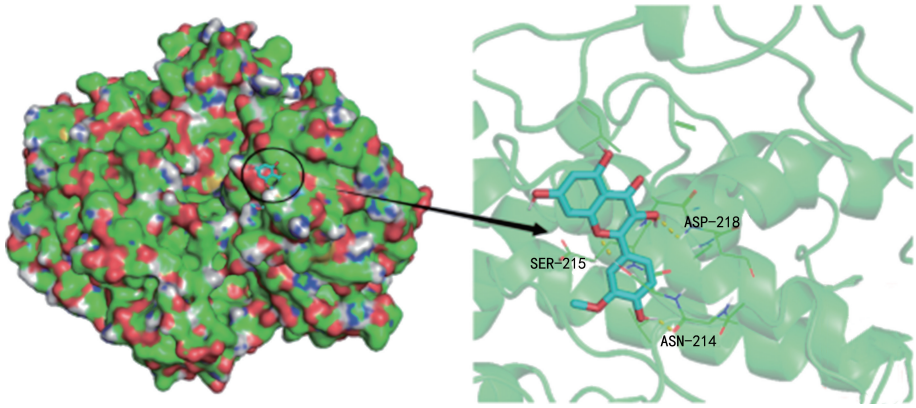


图 7　异鼠李素与 CDK2 分子对接的条带图及蛋白结果图

3 讨　论

3.1 药物有效活性成分　本研究借助网络药理学及分子对接技术探索了黄芪-党参对胃癌的作用机制，结果显示，黄芪-党参治疗胃癌的有效成分有木犀草素、槲皮素、山柰酚、异鼠李素、灌木远志酮、毛蕊异黄酮 6 个活性成分。分子对接结果显示，以上成分均能与胃癌相关靶点较好结合。槲皮素、山柰酚、异鼠李素属黄酮类化合物，在多项研究中已被报道具有抗肿瘤潜力。3 种化合物通过多种途径发挥作用，包括调节细胞周期、增强抗氧化作用、促进 P53 稳定、调控自噬及诱导细胞凋亡等，其还在抑制肿瘤细胞侵袭和迁移中发挥重要作用[7-9]。也有研究表明，山柰酚通过上调微小 RNA 181a 表达和抑制丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路、PI3K 信号通路抑制人胃癌细胞 SNU216 增殖，促进细胞自噬[10]。李冲慧等[11]研究证实了木犀草素能促进胃癌细胞中不同细胞系 DNA 发生双链断裂，并抑制其进行同源重组修复，最终导致胃癌细胞凋亡。有研究表明，毛蕊异黄酮在多种肿瘤细胞中可通过调节 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号、Wnt 信号或 P38 信号上调 Bax/Bcl22 比率，进一步增加线粒体极化，最终诱导细胞凋亡[12]。在细胞层面，有学者对毛蕊异黄酮的抗胃癌机制进行研究发现，毛蕊异黄酮可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白活化并促进自噬发生，进而抑制胃癌细胞中的肿瘤干细胞的增殖、迁移和侵袭[13]。黄芪-党参中的活性成分通过多种机制对胃癌细胞产生抑制作用，显示出其作为一种潜在的抗胃癌治疗方法的可能性。

3.2 关键靶点基因　黄芪-党参治疗胃癌的关键靶点有 CCND1、MYC、TP53、FOS、MCL1、CDK4、RUNX2 等。TP53 编译的肿瘤蛋白 P53 具有显著的抗癌活性，参与细胞凋亡或细胞周期调控过程，与胃癌组织分化、淋巴结转移、浸润深度关系紧密[14]。Myc-CDK4 轴是 Wnt 信号通路的重要组成部分，是肿瘤中最容易发生异常的途径之一[15]。CDK4 是一种细胞周期蛋白依赖性激酶，是 G_1/S 期转换的关键调节因子。cMyc 是一种癌基因，在多种肿瘤中过度表达，包括胃癌。在 G_1/S 期 cMyc 通过调节 CDK4 表达控制细胞周期进程。Wnt 信号通路是一种在细胞间传递信息的分子信号通路，对胚胎发育和成人组织的稳态维持具有重要作用。在胃癌中 Wnt 信号通路的异常激活可促进癌细胞的增殖。有研究表明，cMyc 可与 β-连环蛋白结合，形成转录复合物，从而激活 Wnt 信号通路，促进胃癌细胞增殖。有研究表明，KMT2C 与 cMyc 结合可增强 CDK4 转录，从而促进胃癌细胞的体内外增殖[16]。CCND1 被其基因编码，在 G_1/S 期促进细胞周期进程。多年来，已知 CCND1 在某些类型的肿瘤中可作为相关的致癌基因，除其促增殖活性外，还具有新的致癌功能，包括增加细胞迁移能力、抑制细胞分化、抑制 DNA 修复、参与线粒体代谢等[17]。CCND1 已在体内外研究中证实其可维持细胞增殖[18]。CCND1 编码细胞周期蛋白在胃癌中约有 17.4% 的 CCND1 常过表达[19]。多年前已有研究表明，MCL1 在胃癌组织中高表达[20]。MCL1 与肿瘤的分化程度及预后均具有显著影响，降低 MCL1 的表达可使肿瘤细胞周期阻滞，导致肿瘤细胞凋亡，从而抑制肿瘤细胞增殖[21]。这些靶点参与细胞凋亡、细胞周期调控、Wnt 信号通路、细胞增殖等过程。上述靶点的明确，揭示了黄芪-党参治疗胃癌的可能作用机制。

3.3 GO 功能和 KEGG 通路富集分析　本研究 GO 功能富集分析结果显示，黄芪-党参主要是通过对有丝分裂细胞周期的调控、DNA 转录的激活、多种肽酶活性等功能过程的调节发挥抗胃癌作用；KEGG 通路富集分析结果显示，黄芪、党参可通过多条信号通路干预胃癌进展，如 PI3K/Akt 信号通路、细胞周期信号通路、P53 信号通路、细胞凋亡信号通路、细胞衰老信号通路等，其中 PI3K/Akt 信号通路富集最为显著。绝大多数的核心靶点，如 CCND1、MYC、TP53 等在这些信号通路上发挥作用。黄芪-党参通过多条信号通路的干预发挥抗胃癌作用。这些作用机制的深入

研究为黄芪-党参在临床上的应用提供了理论依据。

综上所述,黄芪-党参通过木犀草素、槲皮素、山柰酚、异鼠李素等主要药物活性成分,可能通过调控 CCND1、MYC、TP53、FOS、MCL1、CDK4、RUNX2 等相关靶点的表达干预 PI3K/Akt 信号通路、P53 信号通路、有丝分裂细胞周期的调控等,从而调控细胞周期、细胞凋亡、细胞自噬等多个方面发挥治疗胃癌的作用,并呈现出多成分-多靶点-多通路的特性。本研究为进一步挖掘黄芪-党参的有效化学成分及其作用靶点并开展实验研究奠定了基础,也为从黄芪-党参中提取有效化学成分治疗胃癌提供了参考依据。

参考文献

[1] BRAY F,FERLAY J,SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.

[2] WANG F J,LI X X,ZHAO X K,et al. Detection of a 5-circRNA signature to improve prognostic prediction in gastric cancer[J]. J Investig Med,2020,68(3):762-769.

[3] 刘沈林. 中医药治疗胃癌临床述评[J]. 江苏中医药,2019,51(4):1-5.

[4] LIU J,WANG S,ZHANG Y,et al. Traditional Chinese medicine and cancer: History, present situation,and development[J]. Thorac Cancer, 2015,6(5):561-569.

[5] WANG Z G,DONG L Y,ZHEN Y N,et al. Astragalus extract inhibits proliferation but enhances apoptosis in gastric cancer[J]. Pak J Pharm Sci,2016,29(5):1473-1482.

[6] 杨自豪,周亨露. 党参多糖调控 miR-361-5p/TLR4/NF-κB 通路对胃癌细胞 AGS 增殖、凋亡和炎症因子表达的影响[J]. 免疫学杂志,2022, 38(4):347-353.

[7] REYES-FARIAS M, CARRASCO-POZO C. The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism[J]. Int J Mol Sci,2019,20(13):3177.

[8] WANG X N,YANG Y T,AN Y T,et al. The mechanism of anticancer action and potential clinical use of kaempferol in the treatment of breast cancer[J]. Biomed Pharmacother,2019, 117:109086.

[9] 任静,戴秋芹,陈燃,等. 异鼠李素抗癌作用及其机制的研究进展[J]. 中国医药导报,2022,19(17):37-41.

[10] ZHANG F,MA C M. Kaempferol suppresses human gastric cancer SNU-216 cell proliferation,promotes cell autophagy,but has no influence on cell apoptosis[J]. Braz J Med Biol Res, 2019,52(2):e7843.

[11] 李冲慧,米阳,任飞飞,等. 木犀草素对人胃癌细胞 DNA 双链断裂及同源重组修复的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2023,32(4):385-391.

[12] WANG Q,LU W J,YIN T,et al. Calycosin suppresses TGF-β-induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration by upregulating BATF2 to target PAI-1 via the Wnt and PI3K/Akt signaling pathways in colorectal cancer cells[J]. J Exp Clin Cancer Res,2019, 38(1):240.

[13] 李倩慧,平仙娥. 毛蕊异黄酮通过调节线粒体通路抑制胃癌 AGS 细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 广州中医药大学学报,2023,40(6):1482-1487.

[14] 梁仁杰,卫利民,徐斌,等. 胃癌患者组织中 p53、axin 蛋白表达与 hp 感染和病理特征的关系分析[J]. 中国实验诊断学,2020,24(11):1811-1815.

[15] MYANT K,SANSOM O. Efficient Wnt mediated intestinal hyperproliferation requires the cyclin D2-CDK4/6 complex[J]. Cell Div,2011, 6(1):3.

[16] HABERLE V,ARNOLD C D,PAGANI M,et al. Transcriptional cofactors display specificity for distinct types of core promoters[J]. Nature,2019,570(7759):122-126.

[17] PESTELL R G. New roles of cyclin D1[J]. Am J Pathol,2013,183(1):3-9.

[18] LI Z,JIANG K,ZHU X F,et al. Encorafenib (LGX818),a potent BRAF inhibitor,induces senescence accompanied by autophagy in BRAFV600E melanoma cells[J]. Cancer Lett, 2016,370(2):332-344.

[19] ZHANG Y,HE L J,HUANG L L,et al. Oncogenic PAX6 elicits CDK4/6 inhibitor resistance by epigenetically inactivating the LATS2-Hippo signaling pathway[J]. Clin Transl Med, 2021,11(8):e503.

[20] 谭晖,吉晓霞,陆丽峰,等. MCL1 蛋白在胃癌中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤

(下转第 558 页)

二氧化硫残留量检验情况及分析[J]. 甘肃科技，2019，35(24)：89-91.

[12] 赵铮. 硫磺熏蒸中药材问题历史文献考察[J]. 辽宁中医药大学学报，2012，14(10)：154-156.

[13] 蒋智林，周圆，徐雨生，等. 不同地区中药材黄精中二氧化硫含量测定及其安全性评价[J]. 湖北农业科学，2022，61(9)：123-126.

[14] 郑征伟，毛北萍，苗水，等. 顶空气相色谱法测定硫黄熏蒸中药材中二氧化硫的残留[J]. 药学学报，2014，49(2)：277-281.

[15] 金同庆，朱华荣. 二氧化硫速测仪测定中药材中二氧化硫残留量实验研究[J]. 亚太传统医药，2015，11(24)：42-43.

[16] 单秀明，吴爱英，郭楠. 100 批中药材中二氧化硫残留量的考察[J]. 中国药师，2014，17(1)：163-164.

[17] JIANG J，XIAO S C，YAN S，et al. The effects of Sulfur fumigation processing on Panacis Quinquefolii Radix in chemical profile，immunoregulation and liver and kidney injury[J]. J Ethnopharmacol，2020，249：112377.

[18] 邓爱平，康传志，张悦，等. 熏硫对中药化学成分及药理作用的影响[J]. 药物分析杂志，2019，39(9)：1542-1559.

[19] 石振萍，蒋朝辉，梁卿，等. 基于荧光衍生法的不同硫熏时间枸杞子二氧化硫残留量研究[J]. 甘肃中医药大学学报，2021，38(3)：34-39.

[20] 杨春霞，张艳，赵子丹，等. 简述枸杞中二氧化硫残留现状及检测分析方法[J]. 宁夏农林科技，2018，59(12)：108-109.

[21] 王晓静，杨春霞，张艳，等. 酸蒸馏-离子色谱法测定枸杞中二氧化硫的残留量[J]. 理化检验：化学分册，2019，55(8)：956-959.

[22] 王翊如，董静，赵子铭，等. 顶空薄膜微萃取-表面增强拉曼光谱法快速检测枸杞子中的二氧化硫残留量[J]. 药物分析杂志，2019，39(5)：904-910.

[23] 郭一帆. 枸杞中二氧化硫残留的检测及其安全性探究[J]. 化工管理，2016(23)：275-276.

[24] JARABEK A M，FARLAND W H. The U. S. Environmental Protection Agency′s risk assessment guidelines[J]. Toxicol Ind Health，1990，6(5)：199-216.

[25] Evaluation of certain food additives. Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives[J]. World Health Organ Tech Rep Ser，2000，891：i-viii.

[26] 金辉，吴平安，刘峰林. 硫磺熏蒸加工中药研究综述[C/OL]//中国自然资源学会天然药物资源专业委员. 海峡两岸暨 CSNR 全国第十届中药及天然药物资源学术研讨会论文集. 兰州，2012[2023-05-21]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=PN9vNVFTqfcPBxWmVM6Tqa-3cNjbStcsliTXw_rX21n44I7MI7P-GPiQIDIvrG5ws4aDQFnPfC44zbWyhKblLqJFdFX4fchD3JQJiWhZFQt6CGWO5nSDVlHbOVulYMPflON3Xiv6eQsBxR1OsIYTcw==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.

[27] 王欣美，夏晶，王柯，等. 碱性溶液提取-离子色谱法测定中药中二氧化硫残留量[J]. 中国中药杂志，2011，36(19)：2656-2659.

[28] 严安定，唐斯琦，程钢. 40 批中药饮片中二氧化硫残留量的测定[J]. 中医药临床杂志，2019，31(7)：1394-1397.

[29] 刘海燕，白冰，时文兴，等. 枸杞中二氧化硫含量的测定[J]. 现代农业科技，2019(3)：221.

[30] 许玮仪，于江泳，王莹，等. 全国 10 种中药材品种中亚硫酸盐残留量的初步风险评估[J]. 中国药事，2019，33(5)：513-518.

(收稿日期：2023-06-12　修回日期：2023-10-22)

(上接第 553 页)

临床，2008，35(24)：1399-1402.

[21] SUBRAMANIAM D，NATARAJAN G，RAMALINGAM S，et al. Translation inhibition during cell cycle arrest and apoptosis：Mcl-1 is a novel target for RNA binding protein CUGBP2[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2008，294(4)：G1025-G1032.

(收稿日期：2023-07-13　修回日期：2023-10-24)