

# 基于网络药理学和分子对接技术探讨扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的作用机制

陈佳玥<sup>1</sup>, 吴雨<sup>1</sup>, 王国瑞<sup>1</sup>, 卢丽莎<sup>1</sup>, 朱雄雄<sup>1</sup>, 张舟<sup>1</sup>, 马东京<sup>1,2</sup>, 吴建军<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃 兰州

<sup>2</sup>敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室, 甘肃 兰州

<sup>3</sup>甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室, 甘肃 兰州

收稿日期: 2022年9月26日; 录用日期: 2022年10月19日; 发布日期: 2022年10月28日

## 摘要

目的: 运用在线数据库研究扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的潜在作用机制, 为进一步实验验证提供理论基础。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)收集扶正抑瘤方中四味中药的主要有效成分, 通过Genecards数据库收集肺鳞癌的疾病靶点, 将中药有效成分靶点与肺鳞癌疾病靶点取交集, 并通过Cytoscape3.8.0软件绘制中药 - 有效成分 - 疾病 - 靶点网络图; 利用String数据库获取蛋白相互作用网络; 通过DAVID数据库对交集靶点进行GO功能富集和KEGG通路富集。利用Pubchem数据库、Uniprot数据库、PDB数据库和AutoDock Tools 1.5.6软件、AutoDock Vina 1.1.2进行分子对接, 使用Pymol软件可视化分子对接结果。结果: 收集到扶正抑瘤方有效成分19个, 基因靶点194个, 肺鳞癌疾病靶点6447个, 二者相交集靶点170个, 主要靶点有NOS2、PTGS1、CHRM3、ESR1、SCN5A、PTGS2、RXRA等。GO功能富集得到生物过程条目2203个、细胞成分条目58个、分子功能条目169个; KEGG通路富集共计170条信号通路; 主要涉及流体剪切应力和动脉粥样硬化通路等。结论: 本研究采用网络药理学的方法揭示了扶正抑瘤方在肺鳞癌治疗中多成分、多靶点、多途径的特点, 通过可视化的分子对接结果显示有效成分来自扶正抑瘤方与靶点的特异性结合位点, 其中JUN、AKT1可能为主要作用靶点。本研究为进一步研究扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的药理机制提供基础, 为后续的实验验证和临床应用提供了理论依据。

## 关键词

扶正抑瘤方, 肺鳞癌, 网络药理学, 作用机制, 靶点

# Exploring the Mechanism of Fuzheng Anti-Tumor Prescription in the Treatment of Lung Squamous Cell Carcinoma Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

\*通讯作者。

文章引用: 陈佳玥, 吴雨, 王国瑞, 卢丽莎, 朱雄雄, 张舟, 马东京, 吴建军. 基于网络药理学和分子对接技术探讨扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的作用机制[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9731-9741. DOI: 10.12677/acm.2022.12101404

Jiayue Chen<sup>1</sup>, Yu Wu<sup>1</sup>, Guorui Wang<sup>1</sup>, Lisha Lu<sup>1</sup>, Xiongxiong Zhu<sup>1</sup>, Zhou Zhang<sup>1</sup>, Dongjing Ma<sup>1,2</sup>, Jianjun Wu<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

<sup>2</sup>Key Laboratory of Dunhuang Medicine and Transformation at Provincial and Ministerial Level, Lanzhou Gansu

<sup>3</sup>Gansu Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Chronic Diseases, Lanzhou Gansu

Received: Sep. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 19<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the potential mechanism of Fuzheng anti-tumor prescription in the treatment of lung squamous cell carcinoma by using online database, and to provide theoretical basis for further experimental verification. **Methods:** The main active components of four herbs in Fuzheng anti-tumor prescription were collected by the Systematic Pharmacology database and Analysis Platform (TCMSP). The disease targets of lung squamous cell carcinoma were collected by Genecards database. The targets of the active components of traditional Chinese medicine and lung squamous cell carcinoma were taken as the intersection. Cytoscape3.8.0 software was used to draw network map of drugs-active ingredients-disease-target; The protein interaction network was obtained using String database. GO function enrichment and KEGG pathway enrichment were performed on the intersection target through DAVID database. Pubchem database, Uniprot database, PDB database, AutoDock Tools 1.5.6 software and AutoDock Vina 1.1.2 software were used for molecular docking, and Pymol software was used to visualize molecular docking results. **Results:** 19 active components, 194 gene targets and 6447 lung squamous cell carcinoma disease targets of the prescription were collected, and 170 intersecting targets were collected, including NOS2, PTGS1, CHRM3, ESR1, SCN5A, PTGS2, RXRA, etc. GO function enrichment obtained 2203 biological process items, 58 cell component items and 169 molecular function items. A total of 170 signaling pathways were enriched through KEGG pathway. It mainly involves fluid shear stress and atherosclerotic pathways; Hepatitis C pathway, etc. **Conclusion:** This study adopts the network pharmacology method reveals the centralizer tumor suppression in the treatment of lung squamous carcinoma, multiple components, multiple targets, multiple ways of characteristics, among them, JUN, AKT1 as the main targets for treatment of lung squamous carcinoma, by visualizing the molecular docking results show effective components from the centralizer tumor suppression party and target specific binding sites. This study provided a basis for further study of the pharmacological mechanism of Fuzheng anti-tumor prescription in the treatment of lung squamous cell carcinoma, and provided a theoretical basis for subsequent experimental verification and clinical application.

## Keywords

Fuzheng Anti-Tumor Prescription, Lung Squamous Cell Carcinoma, Network Pharmacology, Mechanism, Targets

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺鳞癌又称肺鳞状上皮细胞癌，属于非小细胞癌中一类独特病理类型，在我国肺癌的发病率和死亡率居于首位[1]。中医学认为肿瘤乃是正气虚弱，脏腑功能失调，进而气血郁滞，变生癥瘕所致[1]，故正

气强弱对于维持机体健康具有重要的作用。目前现代医学和中医学就人体“扶正”对肿瘤治疗的重要性认识逐渐趋向一致[2]，而中西医联合治疗发挥“减毒增效”作用在肿瘤治疗中的研究受到广泛关注和重视[2]。目前，肺鳞癌的治疗方法包括化疗、放疗和外科手术治疗。肺鳞癌的发病机制虽然尚未完全清楚，但有研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达与肺鳞癌患者的总生存时间(overall survival, OS)有关，同时高表达程序性死亡分子配体 1 (PD-L1)和 VEGF 的患者预后不良[3]。因此，寻找治疗肺鳞癌的靶点、作用通路显得尤为重要。因此，本研究通过网络药理学方法筛选出扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的多个关键成分、多个作用靶点以及多条作用通路，探讨本方剂治疗肺鳞癌的作用机制，为后续研发多靶点治疗药物提供基础理论依据。

## 2. 材料与方法

- 1) 中药化学成分及作用靶点信息的获取。本文分析的扶正抑瘤方包括红芪、当归、莪术、墓头。通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)检索并整合该方中四味中药的全部有效成分，再根据人体对药物的吸收、分布、代谢、排泄、毒性参数，以口服利用度(Oral Bioavailability) OB  $\geq 30\%$ 且类药性(Drug-Likeness) DL  $\geq 0.18$  为限定条件筛选出扶正抑瘤方中四味中药的主要有效成分。
- 2) 肺鳞癌相关疾病靶点筛选。通过 Genecards (<https://www.genecards.org>)数据库以“squamous cell carcinoma of lung”为关键词，选择物种为“Homo Sapiens”，检索原发性肺鳞癌的疾病作用靶点，得出肺鳞癌相关疾病靶点基因。
- 3) 扶正抑瘤方相关疾病靶点筛选分析。利用 Venn Diagram (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)在线工具绘制扶正抑瘤方活性成分与肺鳞癌相关靶点韦恩图，并得到交集的靶点。
- 4) 中药 - 活性成分 - 靶点 - 疾病相互作用网络构建及分析。将活性成分、相关靶点信息导入 Cytoscape 3.8 构建化合物 - 靶点网络，其中节点(Node)代表疾病、基因、药物成分等靶点，节点和节点之间连接(Edge)相互作用，节点度值(Degree)表示网络中和节点连接的路线数[4]。
- 5) PPI 网络构建。将 1.3 筛选出的共同靶点导入 String 数据库(<http://www.string-db.org>)，选择 MultipleProteins 检索，将蛋白种类设定为“Homo Sapiens”，再设定最低要求互动分为最高置信度 0.97 进行筛选，得到蛋白相互作用(PPI)网络。
- 6) GO 富集分析和KEGG通路分析。将共同靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov>)，将 Select Identifier 选择为 Official Gene Symbol, Gene List 与 Background 选择 Homo Sapiens，依次导出生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)，并进行 KEGG 通路富集分析，选择 P 值升序前 10 数据，取-Lg P，-Lg P 值越大表明富集程度越高。
- 7) 成分 - 靶点分子对接。利用分子对接技术研究扶正抑瘤方的活性成分及其治疗肺鳞癌的相关靶点，能够在一定程度上说明活性成分与靶点蛋白的作用机制与结合活性[5]。从 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载 SDF 格式的中药成分结构，再使用 Chem 3D 软件将 SDF 格式文件转化为 mol2 格式文件。在 uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 数据库中搜索靶点，将靶点 Entry ID 在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中搜索，下载靶点 pdb 格式文件，使用 Pymol 软件去除溶剂分子与配体，使用 AutoDocks Tool1.5.6 软件加氢、分配原子类型等，保存为 Pdbqt 格式。最后利用 Vina 软件进行分子对接，利用 Pymol 软件进行可视化分析。

## 3. 结果

- 1) 扶正抑瘤方活性成分筛选。通过 TCMSP 数据库，以“OB  $\geq 30\%$ , DL  $\geq 0.18$ ”进行处理后，收集

到扶正抑瘤方有效成分 20 个，其中红芪 14 个，当归 2 个，莪术 3 个，墓头回 1 个。见表 1。

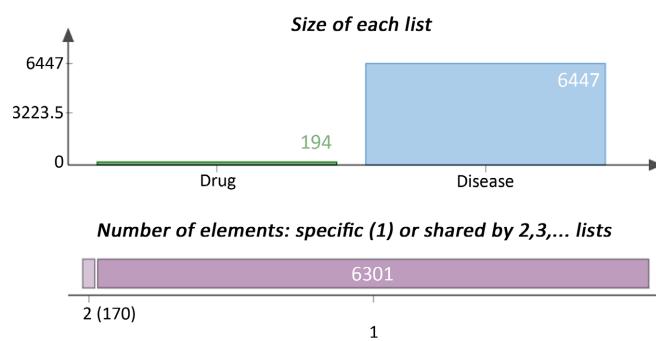
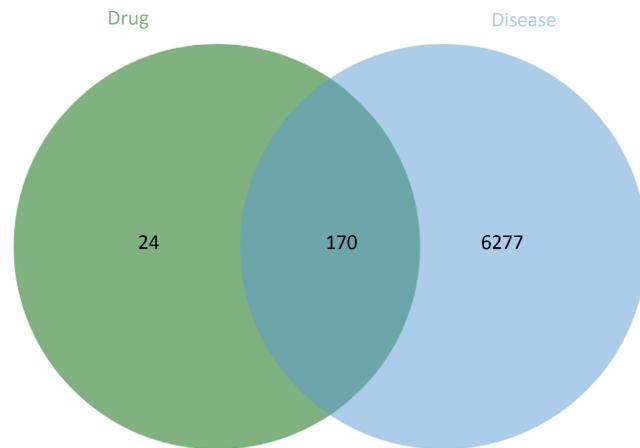
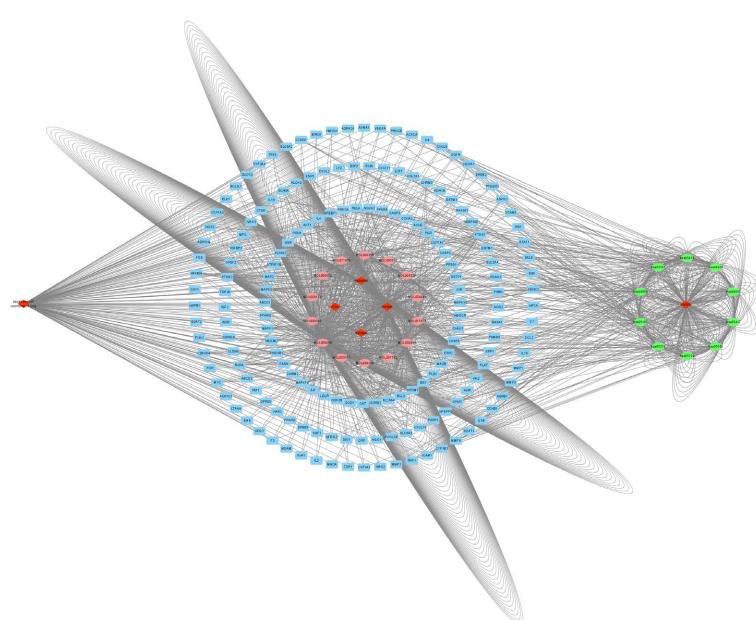
**Table 1.** Activity of the components of Fuzheng anti-tumor prescription  
**表 1.** 扶正抑瘤方中药成分活性

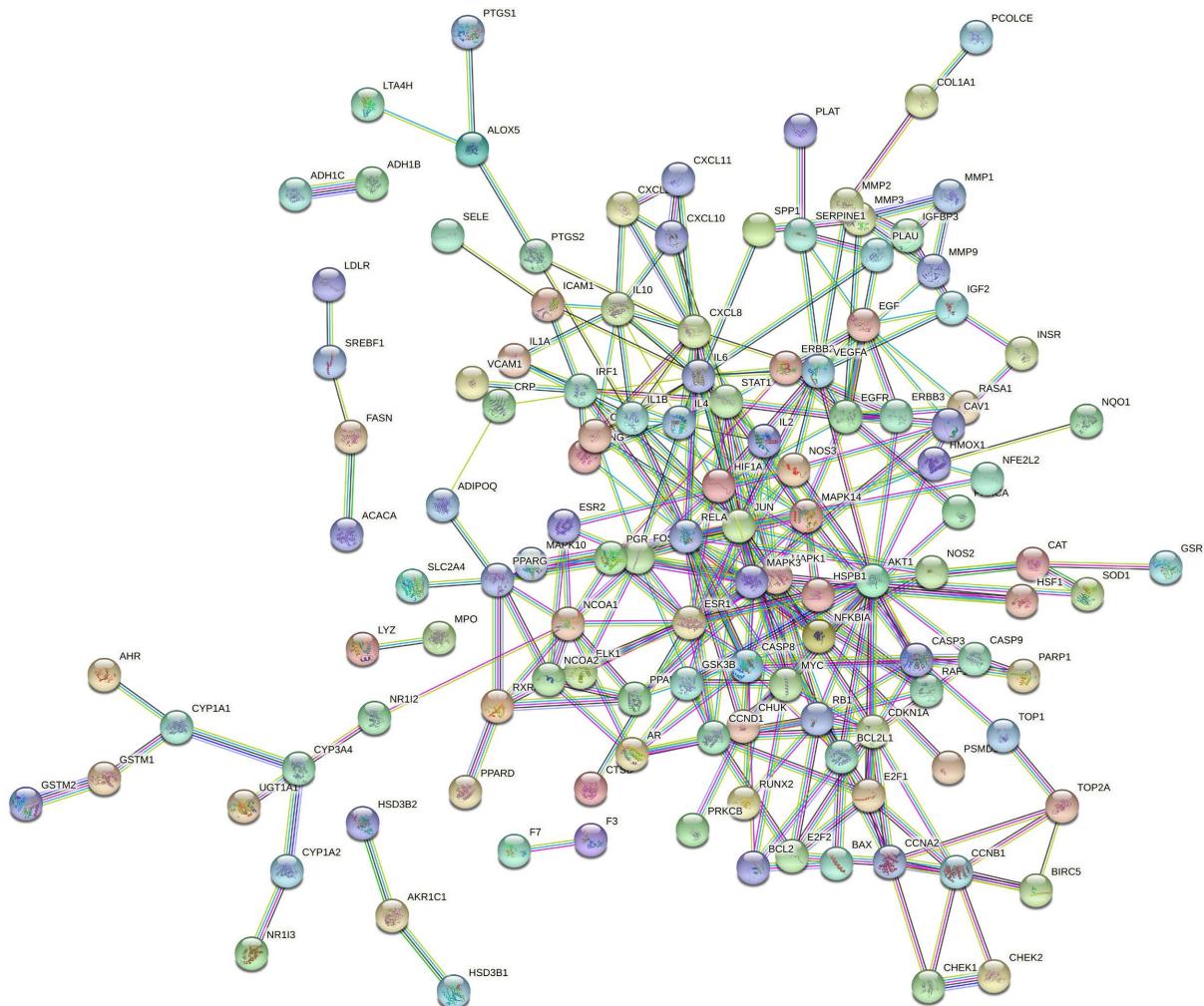
药物	分子 ID	有效成分名称	OB/%	DL
当归	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
当归	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
莪术	MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
莪术	MOL000906	wenjine	47.93	0.27
莪术	MOL000940	bisdemethoxycurcumin	77.38	0.26
墓头回	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
红芪	MOL011076	(+)-Medicarpin	60.46	0.34
红芪	MOL011078	3',7-dihydroxy-4'-methoxy-isoflavone	50.7	0.24
红芪	MOL001792	DFV	32.76	0.18
红芪	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
红芪	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
红芪	MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
红芪	MOL004328	naringenin	59.29	0.21
红芪	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
红芪	MOL004644	Sainfurane	79.91	0.23
红芪	MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18
红芪	MOL000500	Vestitol	74.66	0.21
红芪	MOL005575	Gentiacaulein	72.82	0.27
红芪	MOL008173	daucoesterol_qt	36.91	0.75
红芪	MOL000098	quercetin	46.43	0.28

2) 疾病靶点预测结果。通过 GeneCards 数据库以“squamous cell carcinoma of lung”为关键词检索，共得到 6447 个与肺鳞癌相关的基因，通过制作韦恩图，得到交集靶点 170 个，即扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的潜在作用靶点，见图 1。

3) 中药 - 成分 - 化合物 - 疾病 - 靶点核心网络。将红芪、当归、莪术、墓头回及其有效成分、肺鳞癌交集靶点导入 cytoscape3.8.0 软件中，如图 2 所示，中药 - 成分 - 化合物 - 疾病 - 靶点核心网络共有 197 个节点，1742 条边构成。全方中药共 19 个有效成分，其中 14 个有效成分与扶正抑瘤方治疗肺鳞癌机制相关。拓扑结果显示，通过 Degree 值大小可预测 Quercetin (MOL000098)、Beta-sitosterol (MOL000358) 等可能为扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的主要有效成分。

4) PPI 网络。将 170 个共同靶点上传至 STRING11.0 (<https://www.string-db.org/>)，设置物种为“Homo sapiens”，最低相互作用阈值自定义设置为 0.97，其余参数保持默认设置。如图 3 蛋白相互作用(PPI)网络图所示，图中网络包括 170 个节点，321 条边。我们定义网络节点度值(Degree)大于等于其中位数的 2 倍且介值(Betweenness Centrality)大于等于其中位数的 2 倍的靶点为核心靶点。依据以上定义，选择节点 Degree 值  $\geq 14$  且 Betweenness Centrality 值  $\geq 0.111608$ ，筛选得到核心靶点 JUN、AKT1。

**Figure 1.** Venn diagram of the intersection target of Fuzheng anti-tumor prescription and lung squamous cell carcinoma**图 1.** 扶正抑瘤方与肺鳞癌交集靶点韦恩图**Figure 2.** Drug-component-compound-disease-target core network**图 2.** 中药 - 成分 - 化合物 - 疾病 - 靶点核心网络

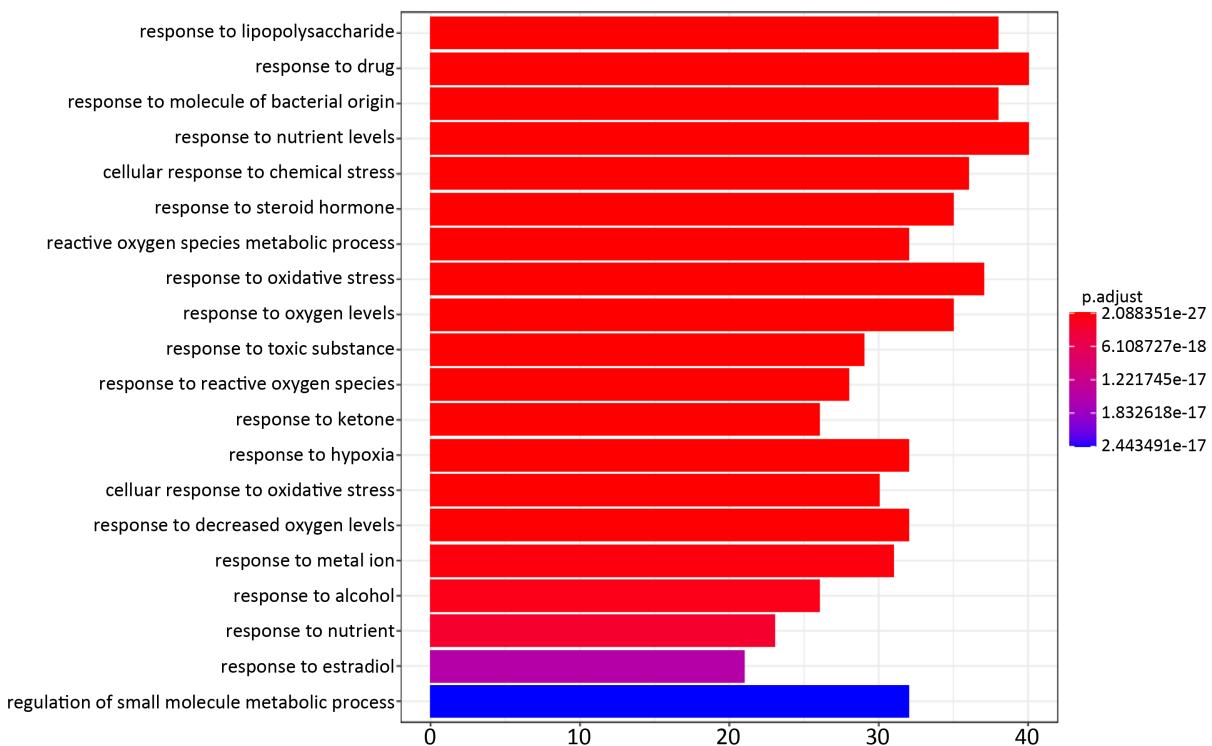


**Figure 3.** Protein interaction (PPI) network diagram  
**图3.** 蛋白相互作用(PPI)网络图

5) GO 生物功能注释分析及 KEGG 通路富集。使用 R 语言进行 GO 生物功能注释分析及 KEGG 通路富集分析，得到 BP 富集结果共计 2203 个，主要富集于对脂多糖的反应、对药物的反应、对有细菌来源的分子的反应、对营养水平的反应、细胞对化学应激的反应、支持类固醇激素、活性氧的代谢过程、对氧化应激的反应、对氧水平的反应、对有毒物质的反应、对活性氧种类的反应、对酮的反应、对缺氧的反应、细胞对氧化应激的反应、对氧水平下降的反应、对金属离子、酒精、营养物质、雌二醇的反应、小分子代谢过程的调节。根据“Term”与“-LgP”绘制前 20 位对应条图，见图 4。

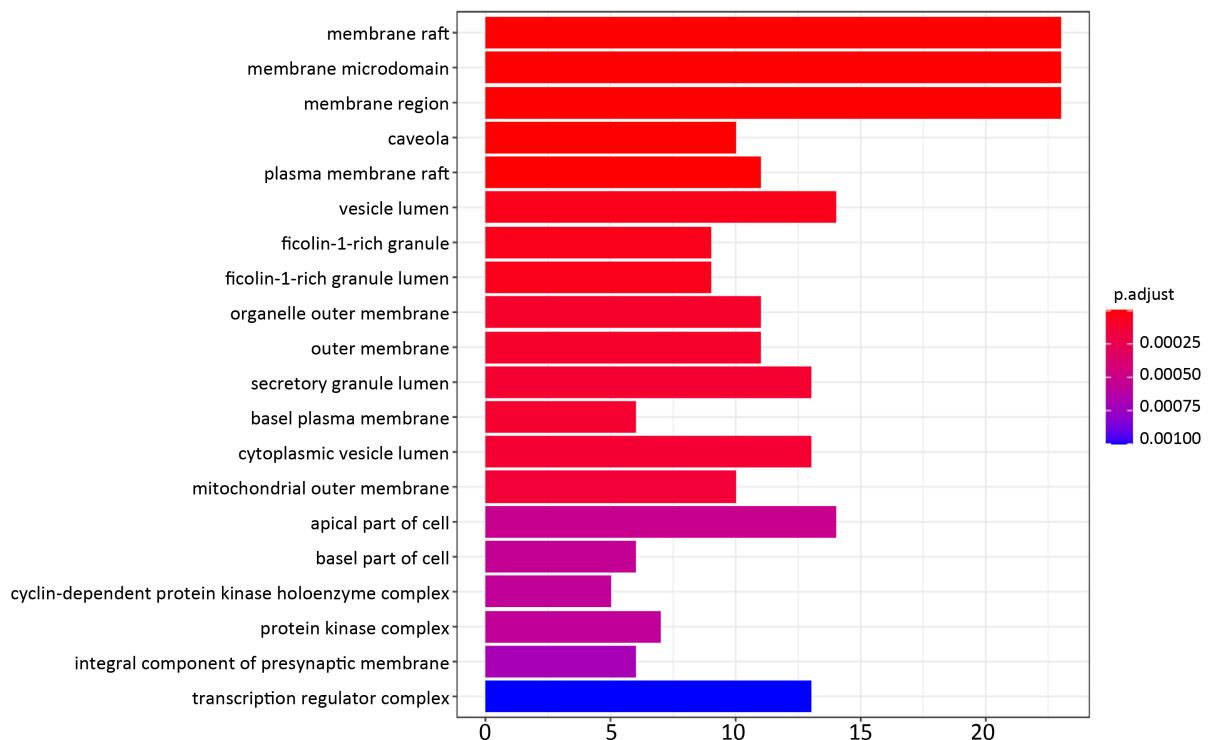
CC 富集结果共计 58 个，主要富集于膜筏板、膜的微结构域、隔膜区、质膜木筏、囊泡管腔、毛磷脂-1-富颗粒、菲柯林-1-富含颗粒管腔、细胞器外膜、外部膜、分泌性颗粒性管腔、基底质膜、细胞质囊泡腔、线粒体外膜、细胞的顶端、细胞的基部、细胞周期蛋白 - 依赖性蛋白激酶全酶复合物、蛋白激酶复合物、突触前膜的整体成分、转录调节因子复合物。根据“Term”与“-LgP”绘制前 20 位对应条图，见图 5。

MF 富集结果共计 169 个，主要富集于核受体的活性、配体 - 被激活、转录因子的活性、DNA-结合转录因子结合、RNA 聚合酶二型 - 特异性 DNA-结合转录因子结合、细胞因子的活性、细胞因子受体结合、类固醇激素受体的活性、类固醇的结合、血红素结合、转录共激活因子的结合、抗氧化剂活性、四



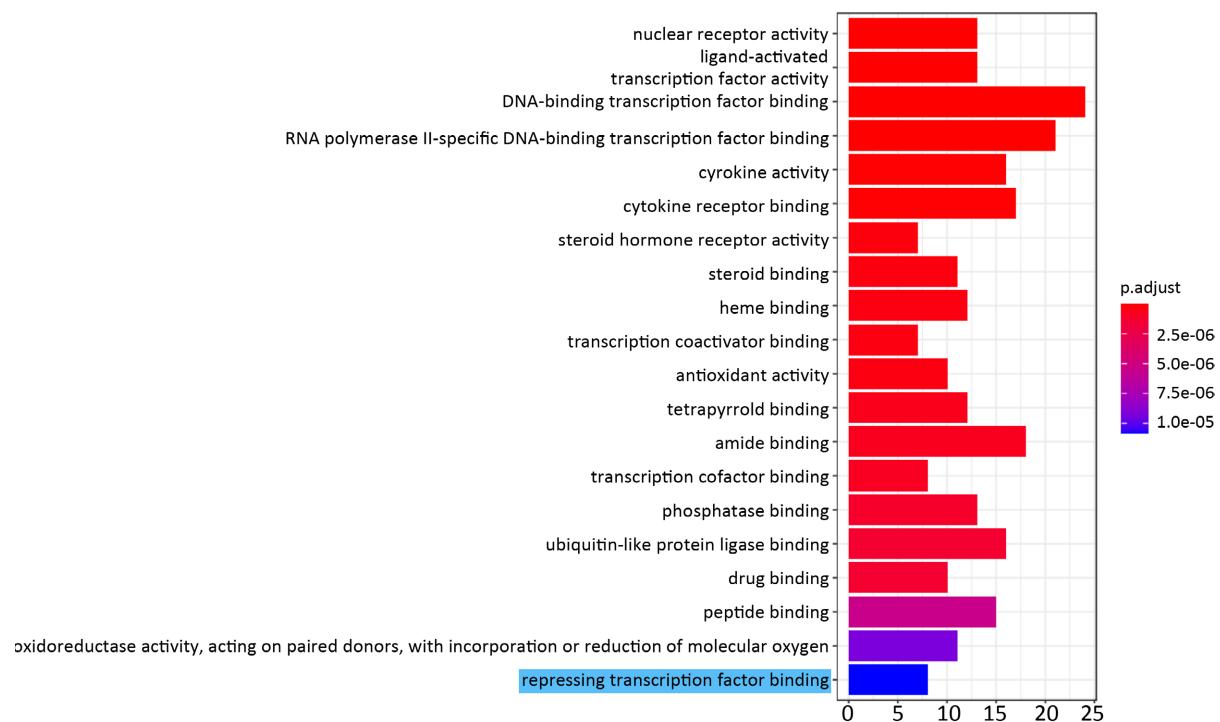
**Figure 4.** BP chart of GO enrichment analysis of Fuzheng anti-tumor Prescription in the treatment of lung squamous cell carcinoma (top 20)

**图 4.** 扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的 GO 富集分析 BP 条图(前 20 位)



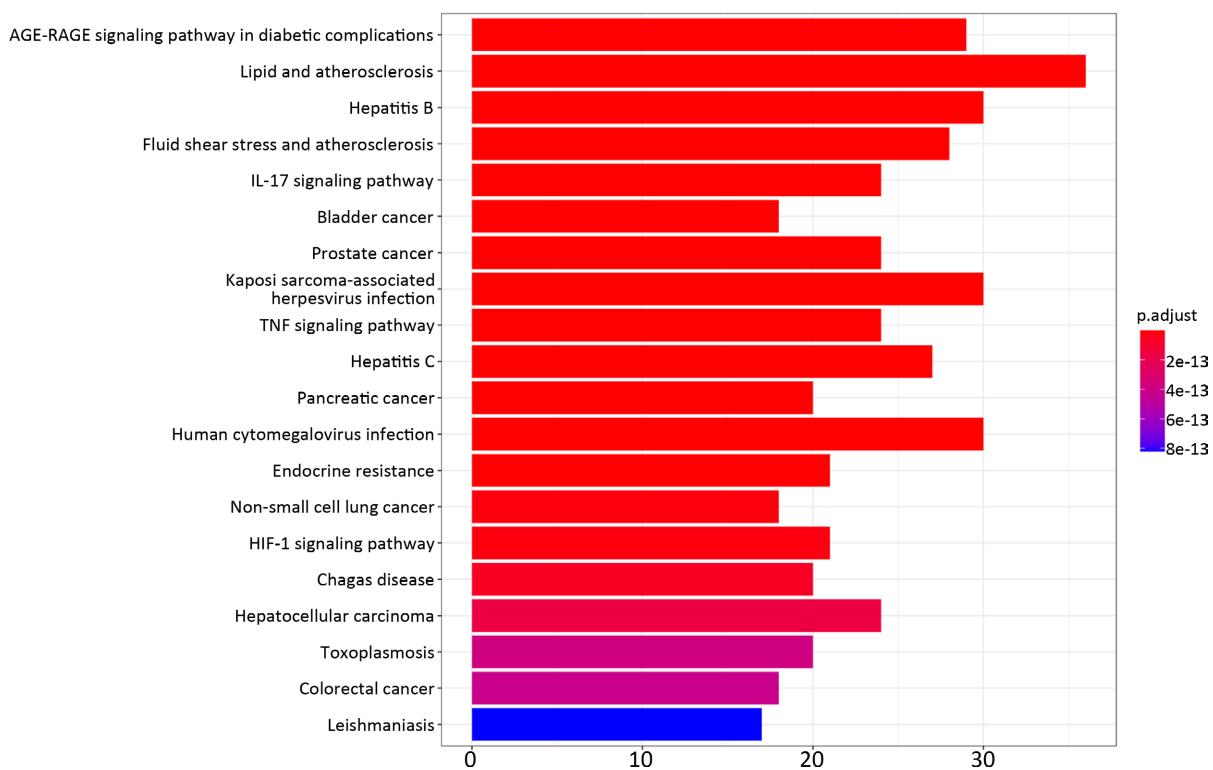
**Figure 5.** CC chart of GO enrichment analysis of Fuzheng anti-tumor prescription in the treatment of lung squamous cell carcinoma (top 20)

**图 5.** 扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的 GO 富集分析 CC 条图(前 20 位)



**Figure 6.** MF chart of GO enrichment analysis of Fuzheng anti-tumor prescription in the treatment of lung squamous cell carcinoma (top 20)

**图 6.** 扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的 GO 富集分析 MF 条图(前 20 位)



**Figure 7.** KEGG pathway enrichment analysis bars of Fuzheng anti-tumor prescription in the treatment of lung squamous cell carcinoma (top 20)

**图 7.** 扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的 KEGG 通路富集分析条图(前 20 位)

曲吡啶结合、酰胺结合、转录辅因子结合、磷酸酶结合、泛素-如蛋白连接酶结合、药物的结合作用、多肽结合、氧化还原酶活性，作用于成对的供体，与分子氧的结合或还原、抑制转录因子的结合。根据“Term”与“-LgP”绘制前 20 位对应条图，见图 6。

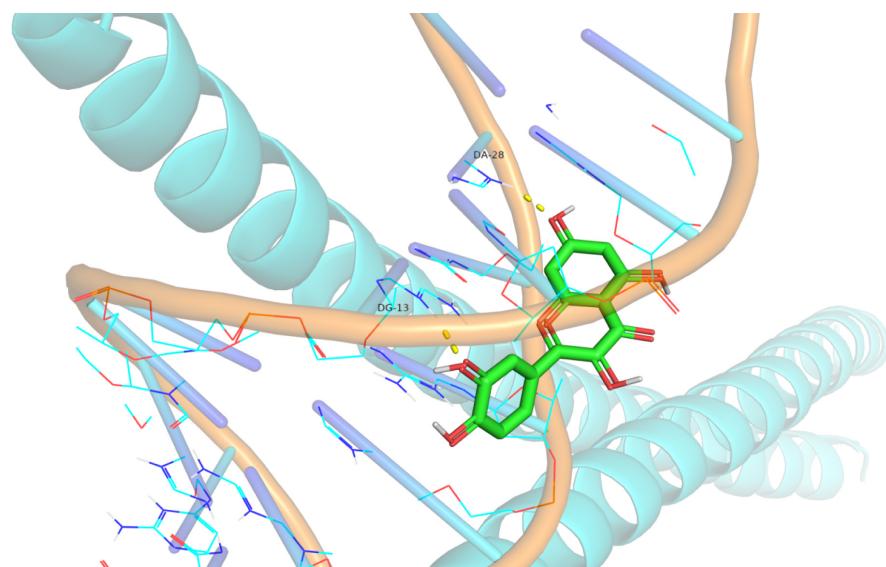
KEGG 通路富集共计 170 条信号通路，主要富集于利什曼病、结直肠癌、弓形虫病、肝细胞癌、恰加斯病、HIF-1 信号通路、非小细胞肺癌、内分泌的阻力、人类巨细胞病毒感染、胰腺癌、丙型肝炎、卡波济肌相关疱疹病毒感染、前列腺癌、膀胱癌、IL-17 信号通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化、乙型肝炎、脂质和动脉粥样硬化、糖尿病并发症的年龄-年龄信号通路。根据“Term”与“-LgP”绘制前 20 条通路对应条图，见图 7。

#### 6) 分子对接

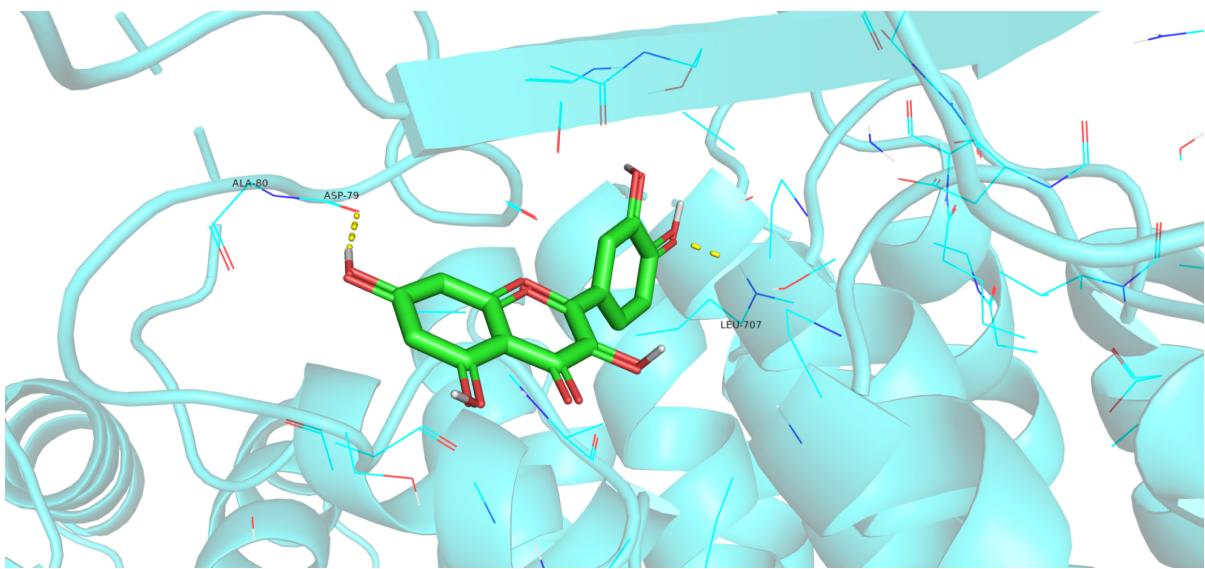
根据网络图筛选出排名前 2 位的药物有效成分与 PPI 网络中筛选出的排名前 2 位的核心靶点进行分子对接，通过 AutoDocks Tool1.5.6 软件显示对接结果。普遍认为，配体与蛋白相结合时所需结合效能 < 0 则说明两者可以自发结合，且两者亲和力越强，所需的结合效能越低[6]。对接结果显示，药物有效成分与核心靶点的最低结合效能均低于 -6 Kcal/mol，见表 2，表明两者具有较好的结合活性。最后 Pymol 软件对其进行可视化分析处理结果见图 8、图 9，显示出药物成分与核心靶点的相互作用关系以及结合位点，验证了扶正抑瘤方主要通过上述活性成分作用于对应的核心靶点发挥治疗肺鳞癌的作用。

**Table 2.** Molecular docking binding activities of two core targets and two key compounds  
**表 2.** 2 个核心靶点与 2 个关键化合物的分子对接结合活性

核心靶点	核心靶点数据库位置	关键化合物名称	结合能/kcal·mol <sup>-1</sup>
JUN	5T01	quercetin	-8.6
		beta-sitosterol	-8.8
AKT1	5WBL	quercetin	-6.6
		beta-sitosterol	-6.6



**Figure 8.** Molecular docking protein of JUN and quercetin  
**图 8.** JUN 与槲皮素的分子对接蛋白图

**Figure 9.** Molecular docking protein diagram of JUN and  $\beta$ -sitosterol**图 9.** JUN 与  $\beta$ -谷甾醇的分子对接蛋白图

#### 4. 讨论

网络药理学整合基因、蛋白质、DNA 等生物分子，揭示了中药靶点与疾病之间的关系，并构建 PPI 网络，分析细胞生物过程、细胞成分、分子功能等。本文对扶正抑瘤方中红芪、当归、莪术、墓头回的有效成分进行收集与筛选，得到有效成分 20 个。同时基于 GeneCards 数据库，得到肺鳞癌基因靶点 6447 个，通过维恩图筛选出肺鳞癌与扶正抑瘤方交集靶点共 170 个，将交集靶点构建 PPI 网络。根据中药 - 成分 - 化合物 - 疾病 - 靶点核心网络拓扑参数分析筛选出排名前 4 的关键化合物是槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、柚皮素，其中槲皮素具有最多的靶点和最高的度值，表明其可能是最有效的中药成分。根据 PPI 网络拓扑参数分析筛选出核心靶点排名前 2 位的是 JUN 和 AKT1。根据分子对接结果，也验证了 JUN 与槲皮素的最低结合效能数值最大，表明其亲和力最强。

GO 富集分析结果表明，扶正抑瘤方涉及多方面分子功能，如对酪氨酸激酶活性的影响。已有研究表明，阿帕替尼通过选择性抑制血管生长因子受体酪氨酸激酶活性达到抑制肿瘤生长的目的。部分化疗药物作用机制可能与线粒体途径诱导的细胞凋亡相关[7]。

KEGG 通路富集分析结果表明，根据 adjusted-*p* value 从大到小排列，富集程度越来越显著，扶正抑瘤方主要涉及 AGE-RAGE 信号通路、脂质和动脉粥样硬化信号通路、乙型肝炎、流体剪切应力和动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、卡波济肌相关疱疹病毒感染、PI3K-Akt 信号通路等。PI3K-Akt 信号通路具有调节细胞周期、蛋白质合成的作用，在癌症发病中 PI3K-Akt 信号通路通过多方面抑制细胞凋亡，促进细胞增殖、肿瘤转移及新生血管生成[8]。

根据以上分析，通过查阅大量文献发现：1) 槲皮素抗肺癌作用机制可为：调节细胞间信号，阻滞细胞周期，抑制肺癌细胞增殖生长；调节凋亡相关蛋白，靶向信号通路促肺癌凋亡；调节炎症因子及细胞骨架，靶向癌基因与癌通路抑制肺癌侵袭和转移；与诸多抗癌手段联合增强疗效；对肺癌动物移植瘤模型也具抗癌活性。如槲皮素可以抑制 NCI-H1395 细胞增殖并诱导其凋亡[9]，其作用机制可能与激活外源凋亡通路 Caspase-8 和 Caspase-3 有关，槲皮素还可以抑制 SAPK/JNK、p38、p44/p42 的表达，阻断 MAPK 信号通路的激活，阻止炎性因子的释放，最终减少组织损伤，降低炎症程度[10]。动物实验研究发现槲皮素在体内对动物移植瘤也有抗癌作用[11][12][13][14]。2)  $\beta$ -谷甾醇不仅能促使肿瘤细胞发生细胞周期阻

滞，亦能诱导细胞程序性死亡，即细胞凋亡(APO)，它是多细胞生物体维持组织完整性和功能，以及消除受损或不需要细胞的一个关键作用机制[15]。一定浓度的 $\beta$ -谷甾醇可通过阻滞肺癌 A549 细胞周期于 G2/M 期来抑制细胞增殖，同时促进细胞凋亡，发挥抗肿瘤作用[16]。

综上所述，本研究通过文献挖掘与网络药理学方法筛选出扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的主要成分，初步揭示了扶正抑瘤方治疗肺鳞癌的基因靶点、生物过程及信号通路，为扶正抑瘤方在临床治疗中的应用提供了科学依据，为药物研发提供参考。但本研究仅局限于数据库信息挖掘，其结论有待进一步实验研究或临床试验加以佐证。

## 参考文献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] 田建辉. 扶正治癌调控肿瘤免疫研究[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(6): 565-569.
- [3] 屈强强, 毕宇峰. 毕宇峰主任医师点刺法治疗顽固性面瘫经验[J]. 现代中医药, 2018, 38(2): 1-3.
- [4] 马彦平, 郭彩云, 李俊莲, 李艳彦, 杨琬芳, 李孝波, 王平, 陶功定. 不同外邪对正常及免疫功能低下小鼠脾淋巴细胞增殖能力的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2839-2842.
- [5] 李鹏, 常玉喜, 闫相涛, 张国伟, 张米娜, 张晓娟, 杨金坡, 王慧娟, 马杰, 马智勇. 血管内皮生长因子和程序性死亡分子配体 1 在肺鳞癌组织中的表达及对预后的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(3): 212-217.
- [6] 曹铭晨, 于振英, 辛兆洋, 徐龙, 杨智威, 任炜, 邢晓敏, 荆凡波. 基于网络药理学的五苓散多成分-多靶点-多通路作用机制研究[J]. 山东科学, 2020, 33(1): 51-60.
- [7] 董娅兰, 等. 阿帕替尼抗肿瘤机制的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(5): 898-903.
- [8] 张莹, 徐兴森, 马兴杰. MiR-21 对食管癌细胞增殖、凋亡及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(7): 976-980.
- [9] 吴思琪, 李毅俊, 孙伟芬. 榆皮素及其衍生物抗肺癌机制研究进展[J/OL]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 231-236. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20210621.004>, 2021-08-03.
- [10] 李林, 王迪进, 万轲, 等. 榆皮素对人肺腺癌 NCI-H1395 细胞凋亡的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(34): 4786-4788.
- [11] 程健, 姜玉华. 榆皮素通过抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路表达减轻小鼠放射性肺炎[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(5): 87-92.
- [12] Dong, Y., Yang, J., Yang, L., et al. (2020) Quercetin Inhibits the Proliferation and Metastasis of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cell Line: The Key Role of Src-Mediated Fibroblast Growth Factor-Inducible 14 (Fn14)/Nuclear Factor Kappa B (NF- $\kappa$ B) Pathway. *Medical Science Monitor*, **26**, e920537. <https://doi.org/10.12659/MSM.920537>
- [13] Li, H., Tan, L., Zhang, J., et al. (2019) Quercetin Is the Active Component of Yang-Yin-Qing-Fei-Tang to Induce Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *The American Journal of Chinese Medicine*, **47**, 879-893. <https://doi.org/10.1142/S0192415X19500460>
- [14] Zhu, X.Y., et al. (2016) Quercetin Suppresses Lung Cancer Growth by Targeting Aurora B Kinase. *Cancer Medicine*, **5**, 3156-3165. <https://doi.org/10.1002/cam4.891>
- [15] Xavier, C.P., Lima, C.F., Pereira, W.C., et al. (2009) Lateolin, Quercetin and Ursolic Acid Are Potent Inhibitors of Proliferation and Inducers of Apoptosis in both KRAS and BRAF Mutated Human Colorectal Cancer Cells. *Cancer Letters*, **281**, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.02.041>
- [16] 周玲玉, 徐彩, 王乐琴, 魏思宇, 卢蕾, 练雪梅.  $\beta$ -谷甾醇对人肺癌 A549 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 865-867.