

基于网络药理学和分子对接探讨青蒿防治2型糖尿病的作用机制研究

赵友芳, 段学清, 陈 瑞, 田维毅*

贵州中医药大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘 要

目的: 通过网络药理学和分子对接初步揭示了青蒿抗2型糖尿病的作用机制。方法: 从中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)中根据OB值和DL值选出青蒿的有效成分和成分所对应的靶点, 取青蒿和2型糖尿病的交集基因做PPI蛋白互作网络图, 通过David数据库进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析, 最后采用分子对接验证。结果: 筛选得到青蒿的活性成分22个、交集基因163个, 通过蛋白互作分析发现“JUN、TP53、AKT1”治疗2型糖尿病的作用, KEGG富集发现, 可能通过pathways in cancer、AGR-GAGE signaling pathway in diabetic complications、Lipid and atherosclerosis等信号通路进行调控。分子对接结果表明青蒿中的EUPATIN、isorhamnetin、sitosterol等活性成分与“JUN、TP53、AKT1”有非常强的结合能力。结论: 青蒿可能是通过EUPATIN、isorhamnetin、sitosterol等成分调控pathways in cancer等相关信号通路上的JUN、TP53、AKT1等基因发挥治疗2型糖尿病的作用。

关键词

青蒿, 2型糖尿病, 网络药理学, 作用机制, 分子对接

Study on the Mechanism of Artemisia Annua in Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Youfang Zhao, Xueqing Duan, Rui Chen, Weiyi Tian*

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 赵友芳, 段学清, 陈瑞, 田维毅. 基于网络药理学和分子对接探讨青蒿防治 2 型糖尿病的作用机制研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5549-5561. DOI: 10.12677/acm.2023.134785

Abstract

Objective: To preliminarily reveal the mechanism of action of *Artemisia annua* against type 2 diabetes mellitus through network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The active ingredients and corresponding targets of *Artemisia annua* were selected from the pharmacology database and analysis platform (TCMSP) of the Chinese medicine system according to the OB value and DL value, the intersection genes of *Artemisia annua* and type 2 diabetes mellitus were taken as PPI protein interaction network diagram, and the gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were analyzed through the David database, and finally the molecular docking was used for verification. **Results:** 22 active ingredients and 163 intersecting genes of *Artemisia annua* were screened, and the effect of "JUN, TP53 and AKT1" in the treatment of type 2 diabetes was found by protein interaction analysis, and KEGG enrichment was found, which may be regulated through pathways in cancer, AGR-GAGE signaling pathway in diabetic complications, Lipid and Signaling pathways such as atherosclerosis. The molecular docking results show that the active ingredients such as EUPATIN, isorhamnetin and sitosterol in *Artemisia annua* have a very strong binding ability with "JUN, TP53 and AKT1". **Conclusion:** *Artemisia annua* may play a role in the treatment of type 2 diabetes mellitus by regulating JUN, TP53, AKT1 and other genes in related signaling pathways such as EUPATIN, isorhamnetin, sitosterol and other components.

Keywords

Qinghao, Type 2 Diabetes, Cyber Pharmacology, Mechanism of Action, Molecular Docking

Copyright © 2023 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

随着人民生活作息方式的改变, 慢性疾病变得越来越流行, 比较凸显的是糖尿病, 然而 2 型糖尿病患者是其发病的主要人群。2 型糖尿病主要是由于环境因素(饮食习惯和生活习惯)和遗传因素所造成。由于疾病发生的整体性、多靶点和多通路的等特点与中医药整体观念、多成分和多作用层次相符合。

青蒿的主要化学成分主要有半萜、三萜、黄酮、香豆素和挥发油等, 具有清热抗炎、调节免疫、抗疟疾杀虫等作用[1]。青蒿琥酯是青蒿素衍生物中的一种, 能降低 db/db 小鼠的空腹血糖值和改善胰岛损伤修复胰岛素抵抗等作用[2]。青蒿素的衍生物之一双氢青蒿素(DHA)能调节相关通路上的蛋白表达从而去影响糖尿病小鼠的糖代谢、脂质代谢和胰岛素抵抗[3] [4] [5]。青蒿素还可以通过调节 Nrf2 通路上的血红素氧合酶 1 (HO-1)蛋白去抑制铁死亡从而达到减少动脉粥样硬化[6]。本研究主要从青蒿的有效成分、作用靶点及相关通路, 最后进行分子对接验证去揭示青蒿可能防治 2 型糖尿病的作用机制。

2. 材料与方法

2.1. 化学成分的建立

搜索网页 TCMSP 数据库[7] (<https://tcmsp-e.com/>)草本选项里面检索“青蒿”设置筛选条件为 OB (口服利用度) > 30、DL (类药性) > 0.18, 用 Uniprot 数据库将靶点的蛋白名转化成标准的基因名格式。

2.2. 靶点的筛选与建立

利用 GeneCards 数据库[8] (<https://www.genecards.org/>)在“Explore a gene”选项下以“Type 2 diabetes”为搜索指令, 筛选出与 2 型糖尿病相关的基因靶点, 将 2 型糖尿病基因靶点和青蒿基因靶点导入 Venny2.1.1 网页绘制维恩图。

2.3. 关键靶点 PPI 网络构建

2.2 步骤中的青蒿和 2 型糖尿病的交集靶点输入到 String 数据库[9] (<https://cn.string-db.org/>)在线网页中的 List of name 列表中将 Organisms 选项中选为 Homo sapiens (人类)选项, 构建靶点互作网络图(PPI), 设置置信度为 0.9, 将蛋白互作图中前十蛋白筛选出来可视化分析, 然后将青蒿 - 成分 - 靶点可视化分析。

2.4. GO 生物过程富集分析和 KEGG 信号通路

第一步将青蒿-2 型糖尿病的交集靶点导入 DAVID 数据库[10] (<https://david.ncifcrf.gov/>)点击 Analysis Wizard 将共有基因复制到 Gene List, 第二步: 在“select Identifier” - “official-gene-symbol” - “select species” - “Homo sapiens”, 第三步: 选择 gene list, 第四步: submit list。选择 go 和 kegg, 将下载的文件导入基迪奥专业测序服务[11] (<https://www.omicshare.com/tools/Home/Soft/getsoft/>), 选择工具 - 气泡图进行 GO 生物过程分析和 KEGG 的信号通路分析, 结果以气泡图的形式展现。

2.5. 药物成分与靶点分子对接

将青蒿的 22 个活性成分文件夹导入 SYBYL-X 2.0 软件模板中进行“compute-Minimize-Molecule”进行最小化, 再用“Docking suit-Dock Ligands”指令将关键的三个蛋白 JUN、TP53、AKT1 与青蒿的 22 个有效成分分别进行一一对接, 并同时应用软件设计去除水分、修复侧链和加氢并选择自动寻找活性位点。三个关键蛋白的结构下载于 RCSB PDB 数据库[12] (<https://www.rcsb.org/>)。

3. 结果

3.1. 青蒿活性成分的筛选

通过 TCMSP 数据库草本选项检索“青蒿”总共得到青蒿化学成分 126 个, 以 $OB \geq 30$ 、 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件筛选出活性成分 22 个(如表 1):

Table 1. Qinghao active ingredient and target number
表 1. 青蒿活性成分及靶标数

| MOL ID | Chemical component | 中文名称 | Number of targets |
|-----------|--------------------|-------|-------------------|
| MOL002235 | EUPATIN | 泽兰黄醇素 | 16 |
| MOL000354 | isorhamnetin | 异鼠李素 | 37 |
| MOL000359 | sitosterol | 谷甾醇 | 3 |
| MOL004083 | Tamarixetin | 柽柳黄素 | 15 |
| MOL004112 | Patuletin | 藤菊黄素 | 10 |

Continued

| | | | |
|-----------|---|--|-----|
| MOL000422 | kaempferol | 山奈酚 | 60 |
| MOL000449 | Stigmasterol | 甾甾醇 | 31 |
| MOL004609 | Areapillin | 茵陈黄酮 | 14 |
| MOL005229 | Artemetin | 青蒿素 | 21 |
| MOL000006 | luteolin | 木犀草素 | 57 |
| MOL007274 | Skrofulein | 玄参黄酮 | 9 |
| MOL007389 | artemisitene | 青蒿烯 | 0 |
| MOL007400 | vicenin-2_qt | 维西宁-2_qt | 5 |
| MOL007401 | Cirsiliol | 条叶菊素 | 10 |
| MOL007404 | vitexin_qt | 牡荆素 | 15 |
| MOL007412 | DMQT | DMQT | 10 |
| MOL007415 | [(2S)-2-[[[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl] acetate | [(2S)-2-[[[(2S)-2-(苯甲酰氨基)-3-苯基丙酰基]氨基]-3-苯基丙基]乙酸酯 | 5 |
| MOL007423 | 6,8-di-c-glucosylapigenin_qt | 6,8-双(C-葡萄糖基)-芹黄素 | 16 |
| MOL007424 | artemisinin | 青蒿素 | 15 |
| MOL007425 | dihydroartemisinin | 双氢青蒿素 | 0 |
| MOL007426 | deoxyartemisinin | 脱氧青蒿素 | 1 |
| MOL000098 | quercetin | 槲皮素 | 154 |

3.2. 青蒿和 2 型糖尿病相关靶点的筛选

结果如图 1 所示, 共得到 2 型糖尿病的基因有 15,861 个其中 score > 10 得到 2 型糖尿病相关的靶点基因 5300 个, 筛选得到青蒿活性成分 22 个, 青蒿基因靶点和 2 型糖尿病靶点的交集基因共 163 个, 其中的部分交集靶点有(如表 2):

Table 2. Partially intersecting targets

表 2. 部分交集靶点

| 靶点 | 全称 | 中文名称 |
|-------|-------------------------------------|-------------|
| AR | androgen receptor | 雄激素受体 |
| PTGS2 | Prostaglandin-endoperoxide synthase | 前列腺素内过氧化物合酶 |
| F7 | Coagulation Factor VII | 凝血因子 VII |

Continued

| | | |
|---------------|--|------------------------|
| ESR2 | Estrogen Receptor 2 | 雌激素受体 2 |
| PRSS1 | Serine Protease 1 | 丝氨酸蛋白酶 1 |
| NCOA2 | nuclear receptor coactivator 2 | 核受体共激活剂 2 |
| SCN5A | sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 | 钠电压门控通道 α 亚基 5 |
| KDR | kinase insert domain receptor | 激酶插入结构域受体 |
| PPAR γ | peroxisome proliferator activated receptor gamma | 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ |
| PTGS1 | prostaglandin-endoperoxide synthase 1 | 前列腺素 - 过氧化物内切酶 1 |
| ESR1 | Estrogen Receptor 1 | 雌激素受体 1 |
| PPAR γ | peroxisome proliferator activated receptor gamma | 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ |
| MAPK14 | mitogen-activated protein kinase 14 | 丝裂原活化蛋白激酶 14 |
| GSK3B | glycogen synthase kinase 3 beta | 糖原合酶激酶 3 β |
| CCNA2 | cyclin A2 | 细胞周期蛋白 A2 |
| PYGM | glycogen phosphorylase, muscle associated | 糖原磷酸化酶, 肌肉相关 |
| CHEK1 | checkpoint kinase 1 | 检查点激酶 1 |
| NCOA1 | nuclear receptor coactivator 1 | 核受体共激活剂 1 |

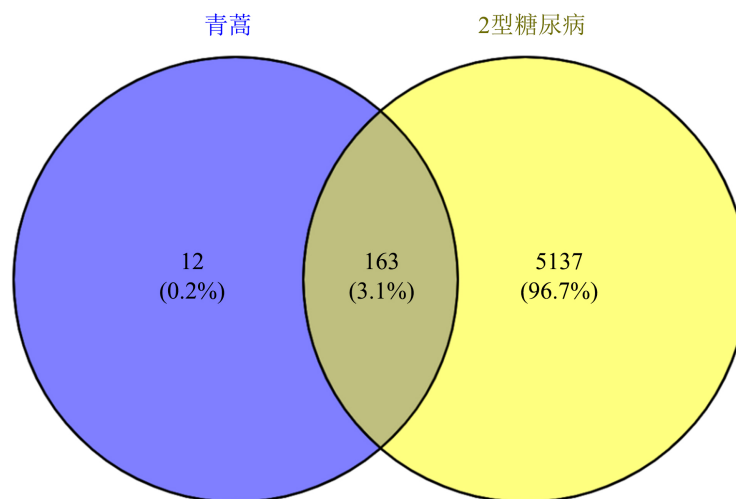


Figure 1. Qinghao active ingredient target and diabetes target intersection

图 1. 青蒿活性成分靶点和糖尿病靶点交集

3.3. 青蒿抗 2 型糖尿病的直接作用靶点拓扑参数分析与成分靶点可视化

将青蒿和 2 型糖尿病交集靶点导入 String 在线网页中, 得到(如图 2), 其中 JUN (Degree = 39)、TP53

(Degree = 35)、AKT1 (Degree = 34)等综合排名靠前(表 3), 可视化网络图中, 节点代表着潜在目标、边代表靶点之间的相互作用, 每个节点的边数被定义为“degree”即为度值。网络图中节点形状越大和颜色越深, 说明此节点对应的相关靶点越重要, 以边表示两个靶点之间的关联性, 边越粗, 靶点之间的关联越显著。如图 3 所示, 是 degree 前十的十个蛋白相互作用的靶点图, 3 个红色为度最高的, 说明这些青蒿靶点在治疗 2 型糖尿病中具有重要作用。图 4 即为青蒿 - 成分 - 靶点的可视化, 根据筛选出的青蒿有效成分、青蒿和 2 型糖尿病交集靶点来做图, 红色代表青蒿, 紫色代表青蒿有效成分, 珊瑚荧光色代表青蒿与 2 型糖尿病的交集靶点。依据图示, 青蒿可能通过这些有效成分作用于靶点蛋白发挥药效作用。

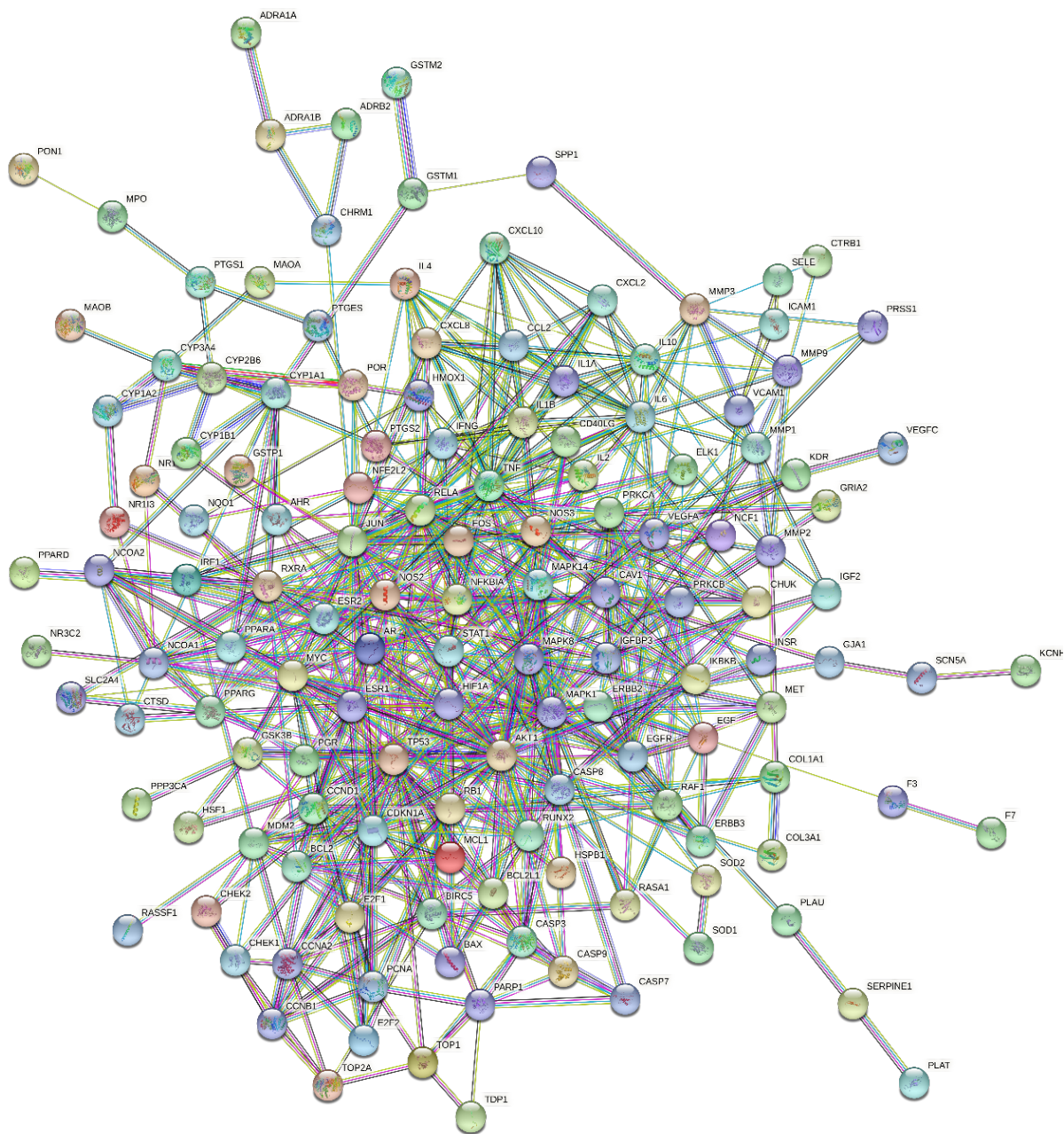


Figure 2. Protein interaction network diagram
图 2. 蛋白互作网络图

Table 3. Key target top 10
表 3. 关键靶点 top 10

| 排名 | 靶点名称 | 中文名称 | 度值 |
|----|--------|-------------------|----|
| 1 | JUN | 原癌基因, AP-1 转录因子亚基 | 39 |
| 2 | TP53 | 肿瘤蛋白 p53 | 35 |
| 3 | AKT1 | 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 | 34 |
| 4 | RELA | 原癌基因 | 33 |
| 5 | MAPK1 | 丝裂原活化蛋白激酶 1 | 33 |
| 6 | TNF | 肿瘤坏死因子 | 28 |
| 7 | ESR1 | 雌激素受体 1 | 26 |
| 8 | MAPK14 | 丝裂原活化蛋白激酶 14 | 25 |
| 9 | FOS | 原癌基因, AP-1 转录因子亚基 | 25 |
| 10 | IL6 | 白细胞介素 6 | 23 |

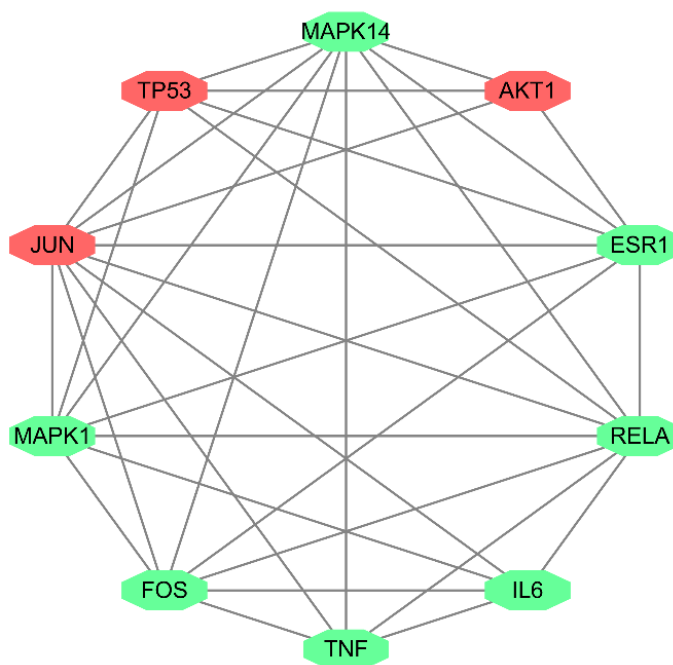


Figure 3. Top ten target protein interaction map
图 3. 前十靶点蛋白互作图

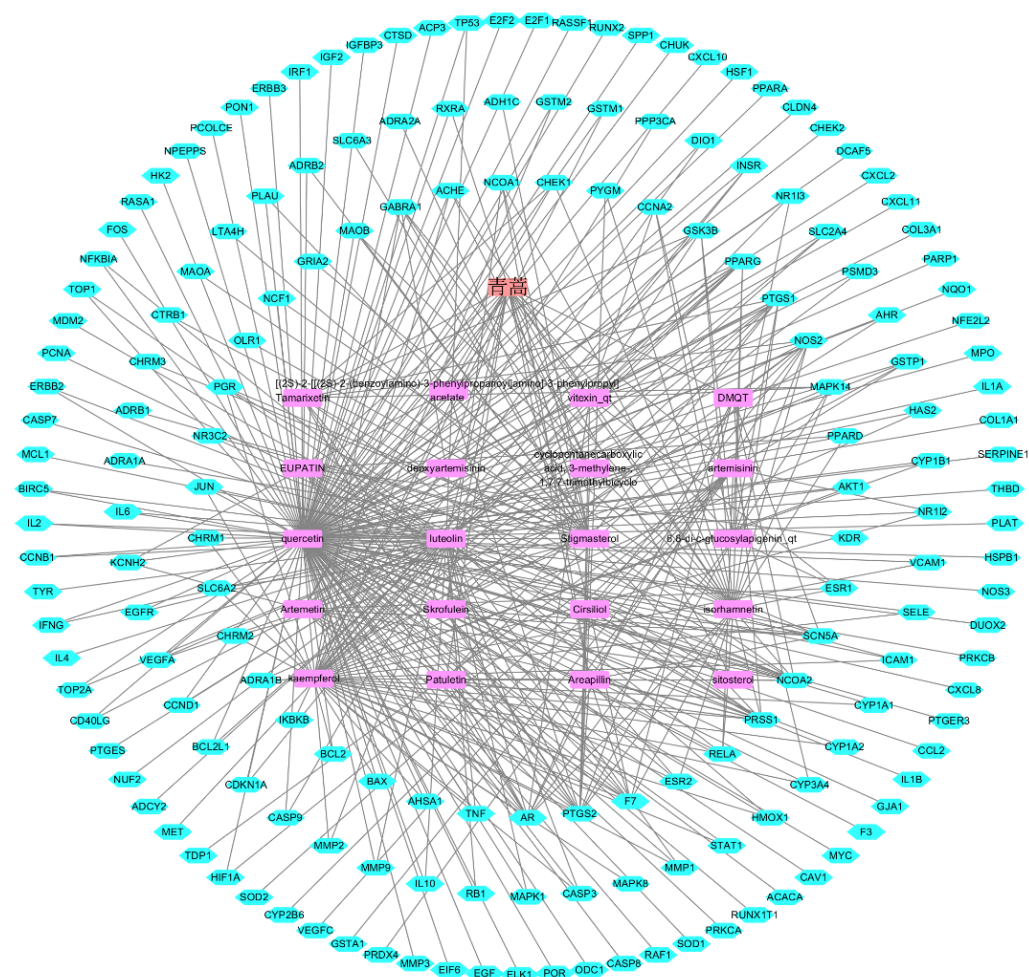


Figure 4. Qinghao-Ingredient-Target Network Map
图 4. 青蒿 - 成分 - 靶点网络图

3.4. GO 生物学功能富集分析

在 David 数据库网页中导入青蒿和 2 型糖尿病交集基因 163 个，选择其中 GO 生物过程(biological process, BP)富集分析共得到生物学富集结果 751 条，将其中的前 20 条生物过程富集以气泡图的形式展现，如图 5 即：RNA 聚合酶 II 前驱体转录正向调控(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promotor)为最显著的生物过程图 5 中右边可以看到 P 值越小气泡越大富集程度越高该生物过程发生的可能性更大。

3.5. KEGG 通路分析

将 163 个青蒿与 2 型糖尿病交集基因导入 David 数据库，选择 KEGG 信号通路分析，将得到信号通路 178 条，前 20 条通路进行展示如图 6，P 值越小气泡越大颜色越红富集程度越高。其中前 5 条通路包括：癌症通路类(pathways in cancer)、脂质和动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)、糖尿病并发症中的 AGR-GAGE 信号通路(AGR-GAGE signaling pathway in diabetic complications)、流体剪切应力和动脉粥样硬化 Fluid shear stress and atherosclerosis、乙型肝炎(Hepatitis B)、这些通路大多此三个蛋白靶点 JUN、TP53、AKT1 有关。

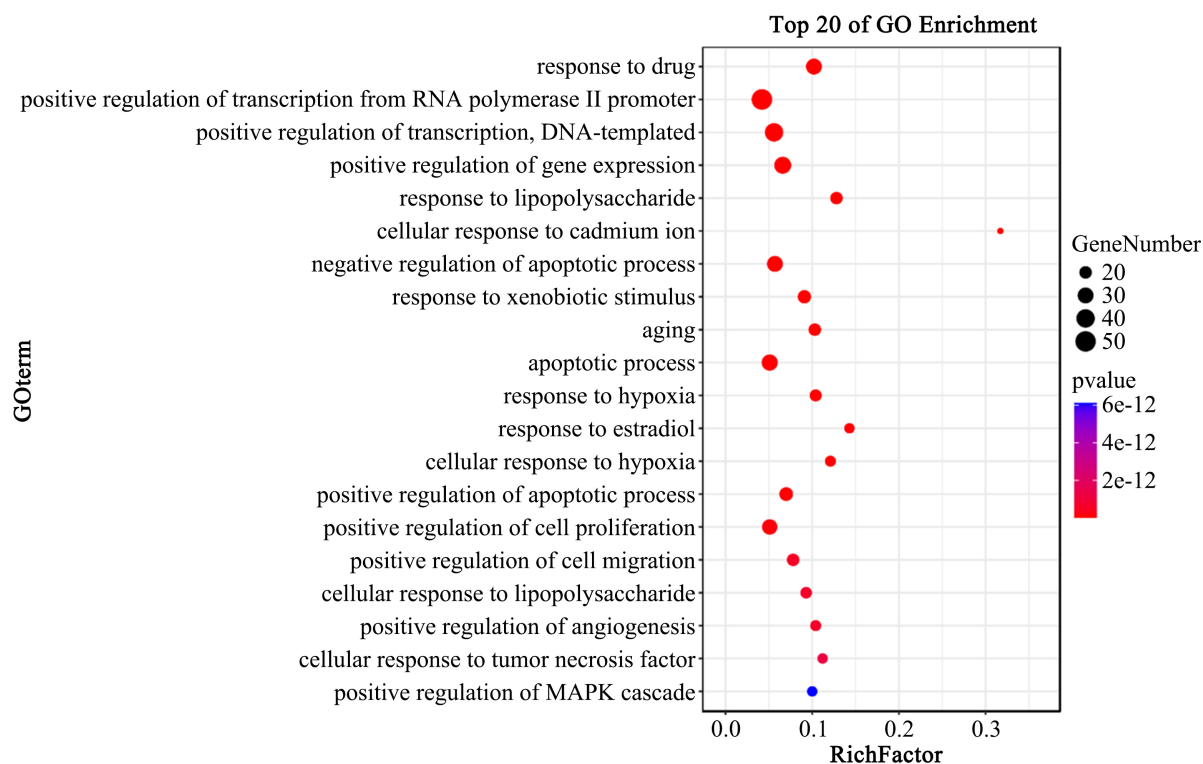


Figure 5. Bubble plot of biological functional enrichment results
图 5. GO 生物学功能富集结果气泡图

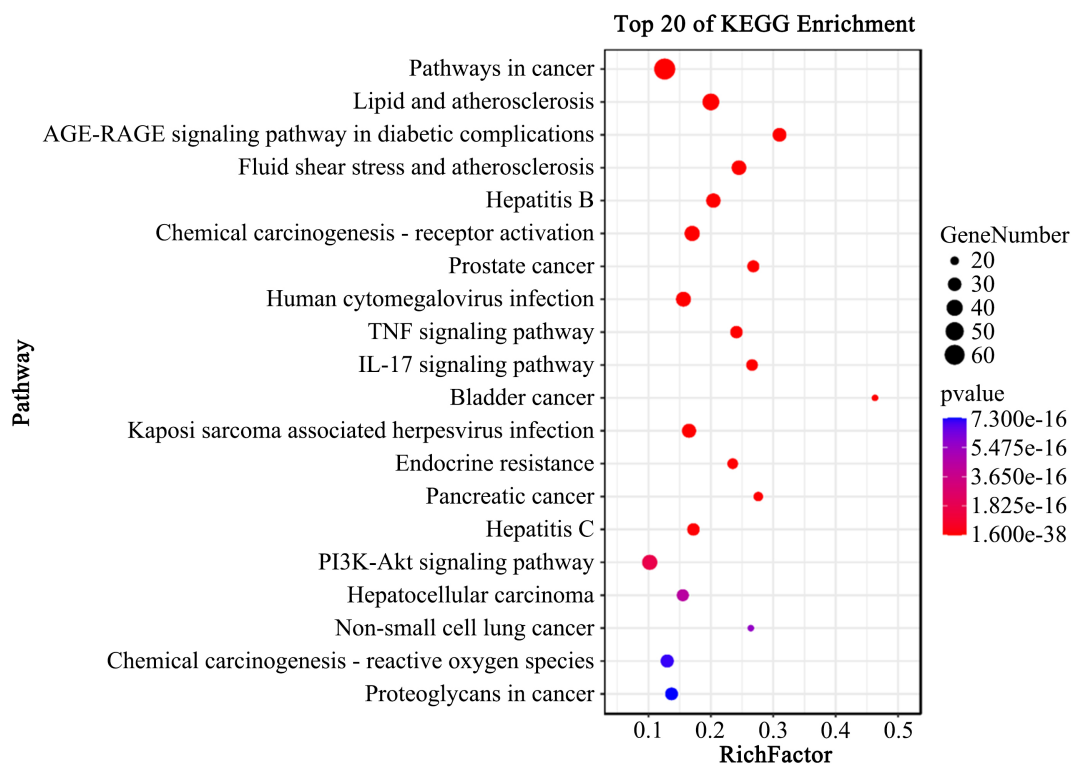


Figure 6. KEGG enrichment result bubble plot
图 6. KEGG 富集结果气泡图

3.6. 分子对接结果

根据以上结果选择了度值排名前三的蛋白与青蒿活性成分进行对接 Total Score ≥ 5 为筛选条件[13], 总打分值大于 5, 说明青蒿有效成分和关键蛋白已经有很强的结合了, 选择 Total Score ≥ 8 作为最高分数, 筛选对接结果较好的化学成分, 总打分值越高, 结合越稳定(见图 7)。图 8 分子对接结果发现, 其中 DMQT 与关键蛋白 TP53 的结合分数最高为 8.107, 说明其与蛋白结合最紧密, 这些化合物在抗 2 型糖尿病中可能发挥着重要作用。

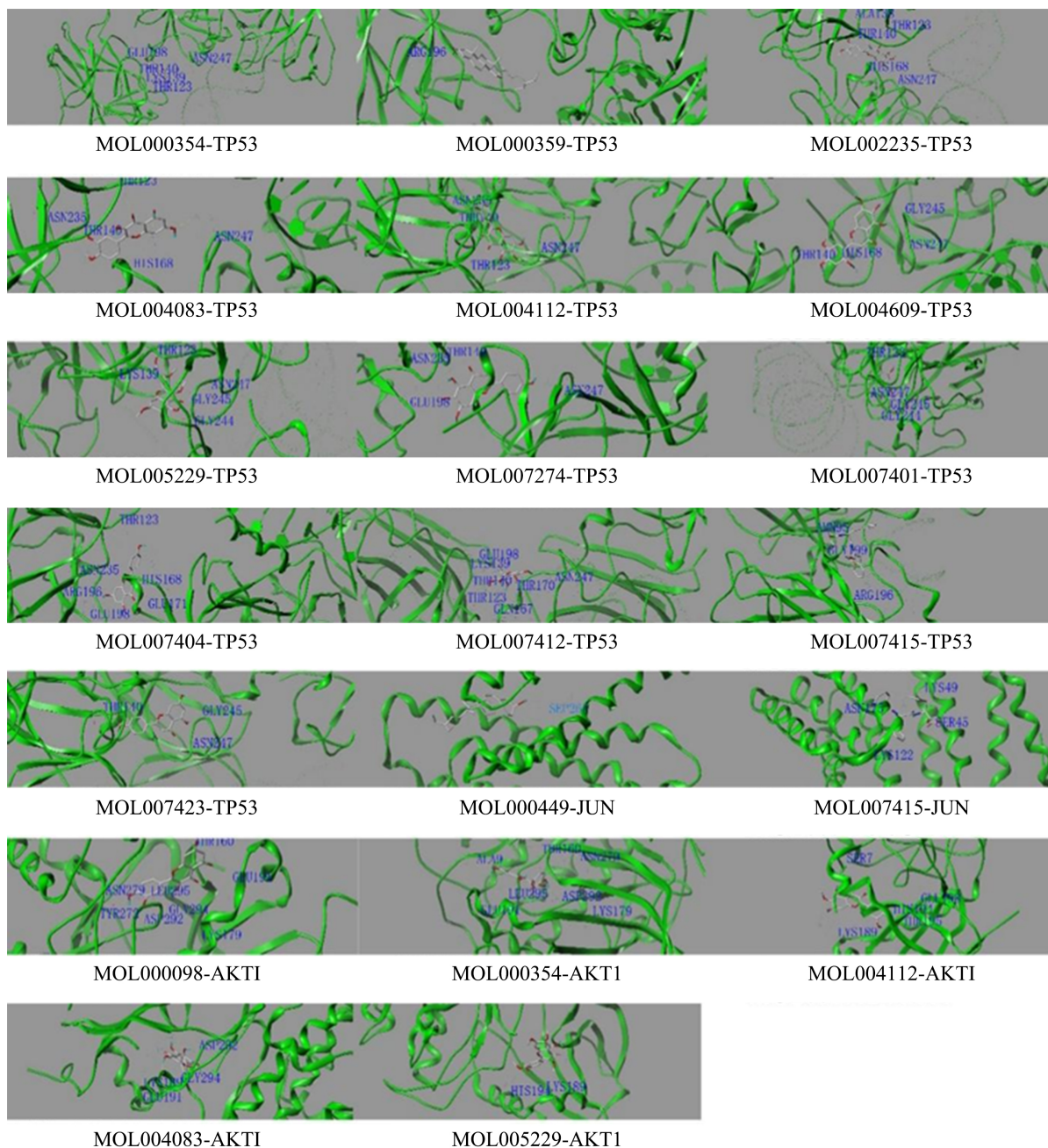


Figure 7. Molecular docking visualization

图 7. 分子对接可视化

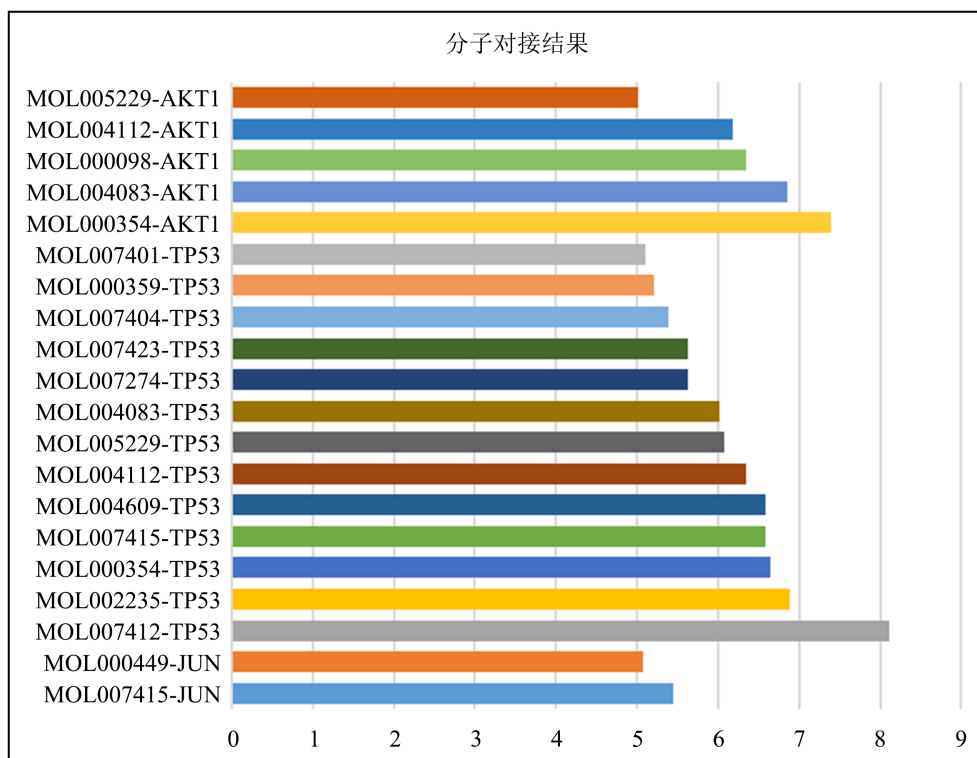


Figure 8. Molecular docking results

图 8. 分子对接结果

4. 讨论

目前关于修复胰岛细胞或缓解胰岛素抵抗是最新的治疗 2 型糖尿病的思路。

青蒿，具有清热解毒、泄火退黄、杀虫截疟等的作用，其作用机制可能是通过调控 p38MAPK 通路上的 IL-6 蛋白[14]。青蒿素及其衍生物青蒿琥酯、蒿甲醚能降低炎症因子的表达，如 IL-6，其中青蒿琥酯抗炎效果最好且青蒿素能降低糖尿病小鼠模型的体重[15]。根据 PPI 拓扑网络分析前十的作用蛋白 JUN、TP53、AKT1、RELA、MAPK1、TNF、ESR1、MAPK14、FOS、IL6，其中前三个关键蛋白：c-jun 氨基末端激酶(c-jun, N-terminal kinase JNK) JNK 能调节炎症、凋亡和自噬等过程，且 JNK 信号通路在糖尿病的发生发展过程中起着重要作用[16]，JNK 能减轻胰岛素抵抗和 β 细胞损害，因此可以作为治疗糖尿病的潜在目标，JNK 表达下调后，小鼠血糖水平明显降低并且胰岛素的敏感性提高[17]。TP53 (tumor 蛋白 53)，是肿瘤蛋白编码 P53 蛋白，抑癌蛋白之一，能调节 P21 和 BCL-2 等相关的蛋白基因，广泛的参与细胞凋亡和 DNA 修复等各种重要的生物过程[18]，TP53 基因突变是人类肿瘤癌变中最常见的基因突变之一。AKT1 (丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1)，是蛋白激酶 B 系中的其中一类，另外还有 AKT1、AKT2、AKT3 等也被发现在胰腺癌中发挥了作用[19]。通过蛋白互作筛选出 10 个关键蛋白，将青蒿有效成分与关键蛋白结合，其中 15 个有效成分分别于 JUN、TP53、AKT1 三个关键蛋白都有比较强的结合，其中最强的结合是 DMQT 与 TP53 蛋白的结合。GO 富集分析发现最显著的是 RNA 聚合酶 II 前驱体转录正向调控过程，此过程涉及炎症反应、细胞凋亡等产生的炎症因子会加剧细胞黏附，产生胰岛素抵抗，在 T2DM 过程 RNA 聚合酶 II 前驱体转录正向调控表达会上调 DEGs [20]，是可能发挥抗 2 型糖尿病的生物过程，KEGG 通路富集分析糖尿病最可能发生的通路是癌症类通路，其中 T2DM 与癌症类 PI3K-AKT 信号通路[21]有关，发现通路上的 mTOR 水平在癌症和 T2DM 上表达上调，在胰岛组织中表达下调，说明 T2DM 和癌症激

活了 PI3K-AKT 通路上的相关蛋白, 则治疗 T2DM 要抑制通路上的蛋白, 同时癌症类通路中的 JNK 信号通路和 STAT3 信号通路也可能发挥了治疗 2 型糖尿病的作用。其中青蒿的 DMQT、异鼠李素和桉柳黄素等有效成分可能通过 pathways in cancer 上的 JNK、AKT 和 TP53 关键蛋白发挥了治疗 2 型糖尿病的作用。

本研究以网络药理学、分子对接为基础阐释了青蒿初步可能防治 2 型糖尿病的作用蛋白靶点、有效成分及通路, 为进一步探究 2 型糖尿病的作用机制提供理论基础。

基金项目

国家自然科学基金项目(82060824); 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK [2022]一般 460); 贵州省基础研究计划项目(黔科合基础-ZK [2022]一般 512); 贵州省中医药调控肠道菌群防治重大疾病科技创新人才团队(黔科合平台人才[2020] 5010); 《医养结合服务模式与规范的应用示范》(2020YFC2006000)。

参考文献

- [1] 肖立皓, 李海波, 黄玉欣, 等. 青蒿的化学成分研究 I [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1160-1167.
- [2] 李佳熙, 马瑜瑾, 袁静雅, 等. 青蒿琥酯对糖尿病 db/db 小鼠的降糖作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3743-3746.
- [3] 陈子雯, 杨春华, 权睿, 王常清. 双氢青蒿素对糖尿病并发抑郁症大鼠糖脂代谢和海马脑神经元的影响及可能机制[J]. 广西医学, 2022, 44(4): 418-424.
- [4] 梁春娜, 罗志文, 郑晔辉, 陈志煌. 双氢青蒿素对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化的影响及其可能机制[J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(1): 24-28+36.
- [5] 李海波, 秦大鹏, 葛雯, 王振中, 曹亮, 肖伟, 于洋, 姚新生. 青蒿化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(14): 3461-3470.
- [6] 马润冬. 青蒿素通过激活 Nrf2 抑制海马铁死亡改善 2 型糖尿病小鼠认知功能障碍[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [7] 王桐, 徐梓辉. 基于网络药理学与分子对接探讨降糖舒心方治疗 2 型糖尿病合并冠心病的机制[J]. 重庆医学, 2022, 51(24): 4270-4280.
- [8] 秦甜甜, 谢红潇, 胡靖文, 等. 基于网络药理学及实验验证探究荆芥挥发油治疗抑郁症的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 48(4): 1066-1075.
- [9] 熊常州, 韩坤余, 陈彦蓓, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探究半夏治疗肺癌的作用机制[J]. 中医药信息, 2022, 39(11): 26-34.
- [10] 彭志坚, 陈正涛, 邓斌, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨紫苏子治疗糖尿病心肌损伤的机制[J]. 光明中医, 2022, 37(20): 3652-3657.
- [11] 邵一鸣, 张漾, 连鸿凯, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄精治疗骨质疏松症的作用机制[J]. 河南中医, 2022, 42(11): 1676-1682.
- [12] 韦洁, 蓝晓东, 李冬梅, 等. 基于整合网络药理学和实验验证探究九味补血口服液调控 Glu/GABA 动态平衡改善失眠大鼠睡眠机制的研究[J]. 药科学报, 2022, 10(10): 1-23.
- [13] 谢集照, 吴峥, 徐佳佳. 分子模拟软件 SYBYL 在药物设计实验中的应用[J]. 山东化工, 2022, 51(13): 117-119.
- [14] 白硕秋, 农晓琳, 张思琴, 李佳芮. 基于 p38MAPK/IL-6 信号通路研究青蒿琥酯对 2 型糖尿病大鼠肝脏的作用[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(4): 557-563.
- [15] 姜晓燕, 程莹, 游志清, 等. 青蒿素及其衍生物对糖尿病小鼠血糖及炎症因子的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(12): 1434-1439.
- [16] 杨健. 姜黄素通过 JNK 信号通路调节自噬防治糖尿病视网膜病变的机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [17] 邝振展, 肖斌, 孙朝晖, 等. 基于 CRISPR/Cas13a 技术检测肿瘤驱动基因 TP53 R248W 的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(8): 1119-1124.
- [18] 邓兰, 廖堃, 付琴, 等. 前列腺癌组织中泛素偶联酶 E2C、蛋白激酶 B 表达及其与预后相关性[J]. 安徽医药, 2022, 26(10): 1964-1968.

-
- [19] 汪俊州, 王义刚, 孙雅轩. miR-431-5p 通过调控 AKT1 抑制胰腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和促进凋亡研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(6): 716-721.
- [20] Chen, Z., Yuan, W., Liu, T., Huang, D. and Xiang, L. (2019) Bioinformatics Analysis of Hepatic Gene Expression Profiles in Type 2 Diabetes Mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 4303-4312. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8092>
- [21] Rahman, I., Athar, M.T. and Islam, M. (2021) Type 2 Diabetes, Obesity, and Cancer Share Some Common and Critical Pathways. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 600824. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.600824>