

引用:唐萍,唐芳婷,王红,张靓,李跃军.基于网络药理学及分子对接探讨人参治疗胃癌的作用机制[J].湖南中医杂志,2023,39(6):162-169.

## 基于网络药理学及分子对接 探讨人参治疗胃癌的作用机制

唐萍<sup>1,2</sup>,唐芳婷<sup>1</sup>,王红<sup>1</sup>,张靓<sup>1</sup>,李跃军<sup>1</sup>

(1. 湖南中医药大学附属省直中医医院,湖南 株洲,412000;

2. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院,湖南 株洲,412000)

**[摘要]** 目的:基于网络药理学及分子对接技术探讨人参治疗胃癌的作用机制。方法:利用网络公开数据库筛选人参有效成分、分子靶点及胃癌疾病靶点。采用 Perl 工具获取药物-疾病交集靶点基因,生物信息学方法构建活性成分-疾病靶点网络,筛选核心靶点,并进行生物学功能富集分析。应用 AutoDock Vina 软件和 Pymol 对核心成分及蛋白靶点进行分子对接和结合能力预测。结果:获得人参 22 种有效成分及 98 个对应靶点,筛选出人参治疗胃癌的核心靶点 3 个,包括转录因子 p65 (RELA)、转录因子 AP-1 (JUN)、丝裂原活化蛋白激酶 8 (MAPK8)。基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析结果显示,人参主要通过参与抗炎、细胞凋亡、免疫调节等生物学过程治疗胃癌。分子对接结果显示,山柰酚与关键靶点 JUN、MAPK8 有强烈的结合能力。结论:人参通过抗炎、细胞凋亡、免疫调节等过程发挥多组分、多靶点、多通路的协同抗胃癌作用。

**[关键词]** 胃癌;人参;网络药理学;分子对接;作用机制

**[中图分类号]** R273.52 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.06.035

### Mechanism of action of Panax ginseng in treatment of gastric cancer:

#### A study based on network pharmacology and molecular docking

TANG Ping<sup>1,2</sup>, TANG Fangting<sup>1</sup>, WANG Hong<sup>1</sup>, ZHANG Liang<sup>1</sup>, LI Yuejun<sup>1</sup>

(1. Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Zhuzhou 412000, Hunan, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412000, Hunan, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate the mechanism of action of Panax ginseng in the treatment of gastric cancer based on network pharmacology and molecular docking. Methods: Online databases were used to obtain the effective constituents of Panax ginseng, molecular targets, and the disease targets of gastric cancer. Perl tool was used to obtain the drug-disease intersecting target genes, the bioinformatics method was used to construct an active component-disease target network and obtain core targets, and the biological functional enrichment analysis was performed. AutoDock Vina software and Pymol were used to perform molecular docking between core components and protein targets and predict binding capacity. Results: The above analyses obtained 22 effective constituents of Panax ginseng and 98 corresponding targets, and 3 core targets were obtained for Panax ginseng in the treatment of gastric cancer, i. e., transcription factor p65 (RELA), transcription factor AP-1 (JUN), and mitogen-activated protein ki-

**基金项目:**国家自然科学基金青年项目(81703916);湖南省自然科学基金科卫联合项目(2018JJ6042)

**第一作者:**唐萍,女,2020级硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗肿瘤

**通信作者:**李跃军,男,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合肿瘤学, E-mail:liyuejun97@foxmail.com

nase 8 (MAPK8). The gene ontology functional enrichment analysis and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis showed that Panax ginseng exerted a therapeutic effect on gastric cancer mainly through the biological processes such as anti-inflammation, cell apoptosis, and immunoregulation. Molecular docking showed that kaempferol had strong binding capacity to the key targets JUN and MAPK8. Conclusion: Panax ginseng exerts a synergistic effect against gastric cancer via multiple components, targets, and pathways through the processes such as anti-inflammation, cell apoptosis, and immunoregulation.

[**Keywords**] gastric cancer; Panax ginseng; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

胃癌是全球常见的癌症死亡原因之一,而我国是全球胃癌发病率和病死率最高的国家<sup>[1]</sup>。目前主要采用手术、放疗、化疗、分子靶向治疗等为主的综合治疗(MDT)模式,可取得一定的疗效,但晚期胃癌的治疗效果仍不理想<sup>[2]</sup>。因此,研究具有确切疗效的治疗胃癌的药物,并阐述其作用机制是目前亟待解决的问题。

中医学认为脾胃虚弱是胃癌的基本病因病机,现代药理学研究发现健脾益气类中药可以增强机体免疫力、减轻放化疗的毒副作用、抑制肿瘤细胞生长、提高抗癌疗效,并且延长患者生存期<sup>[3]</sup>。人参可大补元气、补虚扶正、宁身益智、益气生津<sup>[4]</sup>,研究证实人参可通过影响肿瘤细胞凋亡和生长、影响肿瘤血管生成、调节免疫等功能发挥抗胃癌的作用<sup>[5-6]</sup>,人参联合西医治疗胃癌的有效率明显高于单用西医治疗,以人参为主的中药方剂配合西医治疗方案,可以明显改善营养,提高机体免疫功能,减轻毒副作用<sup>[7]</sup>。

网络药理学利用多种数据库平台及计算机软件,构建药物成分、作用靶点、疾病网络关系,与中医学存在较多相似性<sup>[8]</sup>。本文通过网络药理学方法,筛选人参的有效成分及人参治疗胃癌的分子作用机制,利用分子对接技术验证人参有效成分治疗胃癌的有效性,为人参的相关新药研发及胃癌治疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 人参的活性成分及其作用靶点的收集 利用TCMSP数据库(<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)收集人参的活性成分及其作用靶点。设置药物动力学参数口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18,筛选人参的活性成分及其相应的作用靶点。在UniPort数据库(<https://www.uniprot.org/>)获取人类疾病中已发表的作用靶点的官方统

一的基因名。利用Perl(<http://www.perl.org/>,版本5.32.1.1)整合得到人参有效成分作用靶点的标准基因名。

1.2 胃癌基因靶点的收集 在疗效药靶数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>,TTD)、人类基因数据库(<https://www.genecards.org>,GeneCards)、人类在线孟德尔遗传数据库(<https://omim.org/>,OMIM)、遗传药理学与药物基因组学数据库(<https://www.pharmgkb.org/>,PharmGkb)和生物信息学和化学信息学数据库(<https://www.drugbank.ca/>,DrugBank)检索获取胃癌的基因及相关靶点,利用R语言(<http://www.r-project.org/>,版本4.1.2)删除重复靶点后整理得到胃癌靶点合集。

1.3 人参活性成分-胃癌靶点网络的构建 利用Perl软件获取人参作用靶点与胃癌相关靶点的交集靶点,这些重复靶点即为中药人参治疗胃癌的作用靶点。将人参活性成分及作用靶点数据导入Cytoscape软件(<http://www.cytoscape.org>,版本3.7.1)以构建人参活性成分及其作用靶点间的“人参成分-胃癌靶点”多层关系网络。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络及关键靶点的获取 在STRING数据库(<http://string-db.org>)将检索项目设定为“Multiple proteins”,再将“1.3”项中的靶点蛋白粘贴到“Protein Name”框中,设定“Organism”为“Homo sapiens”进行检索,设置最低的交互作用阈值为0.9,物种被设置为“Homo sapiens”,其余的参数被留为默认设置以得到蛋白间互作网络图。将STRING分析得到的数据下载后导入Cytoscape软件,完成度中心性(DC)、介度中心性(BC)、接近中心性(CC)、特征向量中心性(EC)、网络中心性(NC)、局部边连通性(LAC)6个主要拓扑结构评价参数筛选后,得到人参治疗胃癌的关键靶点,并展示相关靶点PPI网络关系图。

1.5 关键靶点的生物学功能与通路分析 首先在 R 软件中安装 colorspace、stringi、ggplot 2, 运用 BiocManager、org. Hs. eg. db、DOSE、clusterProfiler、enrichplot 等进行富集分析。对于基因本体(GO)功能的注释分析, OrgDb 被设置为“org. Hs. eg. db”(http://www.bioconductor.), 对于京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路的富集分析, 将 organism 设为“hsa”, GO 功能和 KEGG 通路富集分析的 *P* 值和 *q* 值阈值均设置为 1, 过滤条件: *p*-value < 0.05 和 *q*-value < 0.05, 最终整合并筛选前 10 位进行 GO 功能富集分析, 输出前 20 条 KEGG 通路富集分析结果。

1.6 小分子受体与蛋白配体的准备 选取筛选出的核心靶蛋白作为核心受体蛋白, 核心靶点对应有效成分作为配体, 在 PDB 数据库(http://www.rcsb.org/)中输入靶蛋白名称, 设置 ORGANISM 为“Homo sapiens”, 选取分辨率高的靶蛋白三维结构, 下载该核心靶点三维结构的 PDB 格式, 使用 Pymol 软件(https://pymol.org/2/, 版本 2.5.2)对 PDB 数据库的蛋白受体 pdb 文件去除水分子及原配体分子得到文件(命名为 rep. pdb)。在 PubChem 数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)下载核心靶点对应有效成分的二维结构的 SDF 格式, 并用软件 ChemBioDraw Ultra 14.0 版本将配体小分子的二维 SDF 格式转换为三维的 PDB 格式(命名为 lig. mol2)。

1.7 分子对接 在 AutoDock 网页(https://autodock.scripps.edu/)下载软件 AutoDockTools 1.5.6 版本、AutoDock Vina 1.1.2 版本、MGLTools 1.5.6 版本, 将“1.6”项中得到的配体小分子的结构(lig. mol2 文件)导入 AutoDockTools 1.5.6 软件中, 设置可旋转键和活动键时需要移动的最少的原子数目后保存为 lig. pdbqt 格式。再将处理后的蛋白受体结构(rep. pdb 文件)导入 AutoDockTools 1.5.6 软件中加电荷加氢, 合并孤对电子, 合并非极性氢, 保存为 rep. pdbqt 的格式文件。之后利用 Perl 将处理后的受体和配体的 pdbqt 格式文件进行分子对接, 利用 Pymol 软件对结果进行分析及可视化。

## 2 结 果

2.1 人参活性成分和作用靶点的收集 根据

TCMSP 数据库, 以  $OB \geq 30\%$  和  $DL \geq 0.18$  为条件筛选出 22 种人参化学成分(见表 1), 同时得到人参活性成分的潜在作用靶点 98 个。

表 1 人参活性成分信息表

Mol ID	活性成分	OB/%	DL
MOL005318	Dianthramine	40.45	0.20
MOL005320	arachidonate	45.57	0.20
MOL005308	Aposiopalamine	66.65	0.22
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL005356	Girinibin	61.22	0.31
MOL005321	Frutinine A	65.90	0.34
MOL002879	Diop	43.59	0.39
MOL005314	Celabenzine	101.88	0.49
MOL003648	Inermin	65.83	0.54
MOL005384	suchilactone	57.52	0.56
MOL005344	ginsenoside rh2	36.32	0.56
MOL004492	Chrysanthemaxanthin	38.72	0.58
MOL005360	malkangunin	57.71	0.63
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL005399	alexandrin-qt	36.91	0.75
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL005348	Ginsenoside-Rh4-qt	31.11	0.78
MOL005401	Ginsenoside-Rg5-qt	39.56	0.79
MOL005376	Panaxadiol	33.09	0.79
MOL005317	Deoxyharringtonine	39.27	0.81
MOL000787	Fumarine	59.26	0.83
MOL005357	Gomisin B	31.99	0.83

2.2 胃癌疾病靶点的收集 利用 GeneCards、OMIM、PharmGkb、TTD 和 DrugBank 5 个数据库分别获得 10704、417、314、48、41 个与胃癌相关的靶点基因, 利用 R 软件去重整理后得到胃癌 10890 个靶点基因。

2.3 人参活性成分-胃癌候选靶点的网络构建

利用 Perl 软件得到人参活性成分的靶点 98 个, 与胃癌疾病靶点 10890 个进行比对并取交集, 筛选出人参作用于胃癌的靶点 84 个。将 22 种人参药物成分和 84 个胃癌靶点数据录入 Cytoscape 软件, 构建“人参药物成分-疾病靶点网络图”(见图 1), 该网络有 106 个节点和 179 条边, 图中红色代表人参有效成分, 线条的数量代表其作用的疾病靶点; 蓝色代表作用靶点, 其大小表示作用于该靶点的药物活性成分数量。



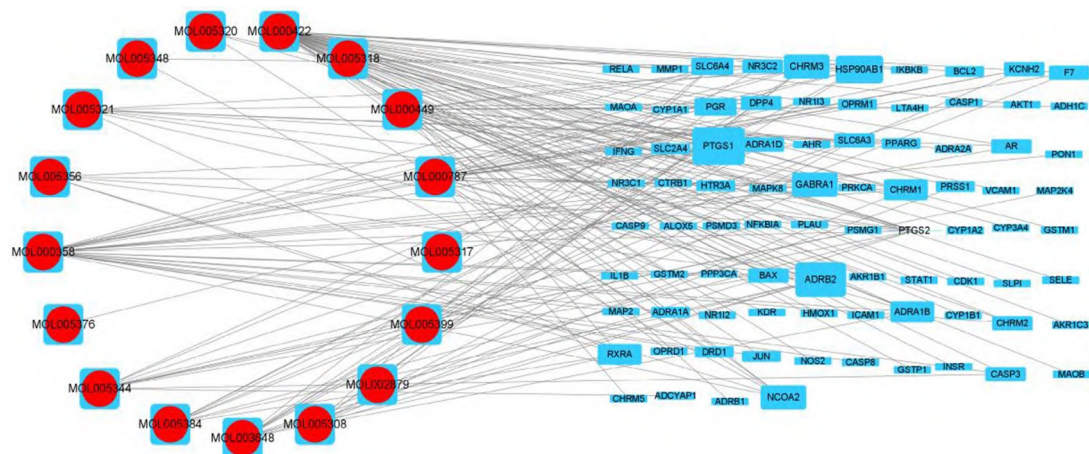


图1 人参药物成分-作用靶点网络图

2.4 PPI网络构建分析及关键靶点的获取 利用STRING数据库得到PPI网络图(见图2),将22种人参药物成分和84个靶点蛋白的数据导入Cytoscape 3.8.0软件,进行PPI网络拓扑分析,再采用

CytoNCA插件,根据BC、CC、DC、EC、NC、LAC 6个参数进行2次核心靶点筛选后得到3个核心靶点,包括转录因子p65(RELA)、转录因子AP-1(JUN)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)(见图3、表2)。

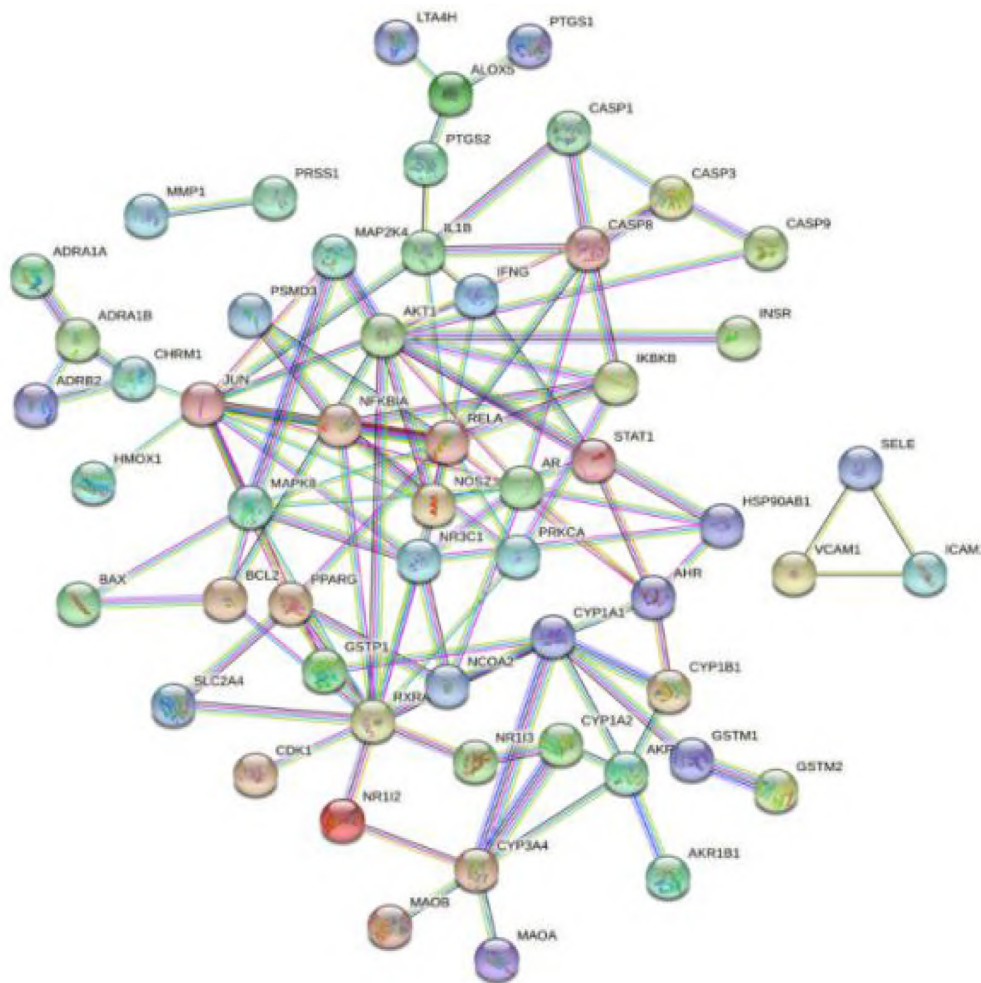


图2 PPI网络图

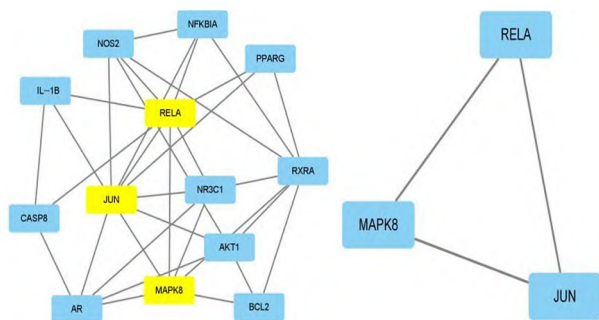


图 3 人参治疗胃癌核心靶点筛选

表 2 核心靶蛋白信息表

UniProt ID	基因名称	蛋白名称	degree 值
Q04206	RELA	Transcription factor p65	8
P45983	MAPK8	Mitogen-activated protein kinase 8	6
P05412	JUN	Transcription factor AP-1	9

2.5 关键靶点的 GO 功能富集分析 GO 功能富集分析包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3个层面,各列出了前10条项目,见图4。柱子的颜色由蓝色至红色表示P值由大到小,故红色柱子越长表明显著性越高,作用越重要。相关的生物过程途径主要包括对异物刺激的反应、对细菌来源的分子反应、对脂多糖反应等,相关的细胞部位主要包括膜筏、膜微区、突触后膜等,主要参与肽结合(peptide binding)、G蛋白-耦联胺受体活性(G protein-coupled amine receptor activity)、核受体活性(nuclear receptor activity)等分子过程。

2.6 关键靶点的 KEGG 通路富集分析 KEGG 通路富集分析结果见图5。根据校正P值、Count值排序,绘制出前20条关键信号通路,节点的大小表示富集到该通路的靶点数目,节点越大表示靶点富集数目越多;节点的颜色由蓝色至红色表示P值由大到小,故红色节点越大表明信号通路的显著性越高,作用越重要。结果显示,主要富集在脂质和动脉粥样硬化通路、化学致癌作用-受体激活通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、白细胞介素-17(IL-17)、Th17细胞分化、缺氧诱导因子-1抑制剂(HIF-1)、C型凝集素受体等信号通路,这些通路说明人参可能是通过调节炎症、免疫等多信号、多通路方式发挥抗胃癌作用。

2.7 分子对接结果分析 本次选取核心靶蛋白的JUN、MAPK8作为小分子配体与对应的活性成分山

柰酚(kaempferol)分别进行分子对接,以最低结合能作为靶蛋白和配体对接的结果,使用Pymol软件进行分析及可视化(见图6)。若结合能<-5.0 kcal/mol,表明靶蛋白与活性成分结合性好,且结合能越小表明两者对接越好<sup>[9]</sup>。结果显示,JUN与山柰酚(kaempferol)结合能均<-6.1 kcal/mol,MAPK8与山柰酚(kaempferol)结合能均<-5.3 kcal/mol,研究证实人参核心靶点与对应活性成分均对接良好。

### 3 讨论

胃癌的发生主要是环境、宿主、幽门螺杆菌感染等多种因素共同作用的结果<sup>[10]</sup>,中医将胃癌归属于“反胃”“积聚”“伏梁”及“胃脘痛”等范畴,认为脾胃虚弱是其基本病因病机,在脾胃亏虚基础上产生气滞、血瘀、痰湿等病理变化,主张在治疗过程中使用健脾益气的方法<sup>[11]</sup>。健脾补气类中药已经被广泛应用于胃癌的临床治疗中,临床应用含人参的方剂辅助西医治疗胃癌的疗效显著优于单独的西医治疗模式<sup>[5]</sup>,如六君子汤加减方治疗胃癌术后脾虚<sup>[12]</sup>、柴芍六君子汤加减用于腹腔镜胃癌手术康复<sup>[13]</sup>、益气健脾方辅助FOLFOX4化疗方案治疗胃癌术后脾胃虚弱证<sup>[14]</sup>等。目前关于人参治疗胃癌的药理学研究尚不全面,人参有效成分如人参皂甙Rg3、Rg5、Rd、Rb1和Rh1-2等主要是通过促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤生长、抑制肿瘤血管生成、调节免疫功能、刺激肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、 $\gamma$ 干扰素等多种细胞因子从而发挥抗胃癌作用<sup>[6-7,15-19]</sup>。中医药具有多靶点、多成分的特点,临床证实人参可以有效治疗胃癌,且与多种信号通路密切相关,但其具体分子作用机制尚不全面。

本研究通过对人参活性成分筛选及靶点预测,发现山柰酚(kaempferol)是人参治疗胃癌的关键有效成分。研究显示,山柰酚可以通过肌醇酶1-C-Jun氨基末端激酶-内质网应激相关蛋白(IRE1-JNK-CHOP)途径诱导自噬细胞死亡、诱导细胞周期停滞并促进细胞凋亡,并抑制胃癌细胞中的G9a,发挥抗胃癌作用<sup>[20]</sup>。山柰酚还可以通过G2/M期、上皮-间充质转化(EMT)相关标记物的下调,以及磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路进行细胞凋亡、细胞周期阻滞实现抗肿瘤<sup>[21]</sup>。由此可见,以山柰酚为代表的有效成分在人参治疗GC时发挥关键作用。



图 4 GO 功能富集分析柱状图



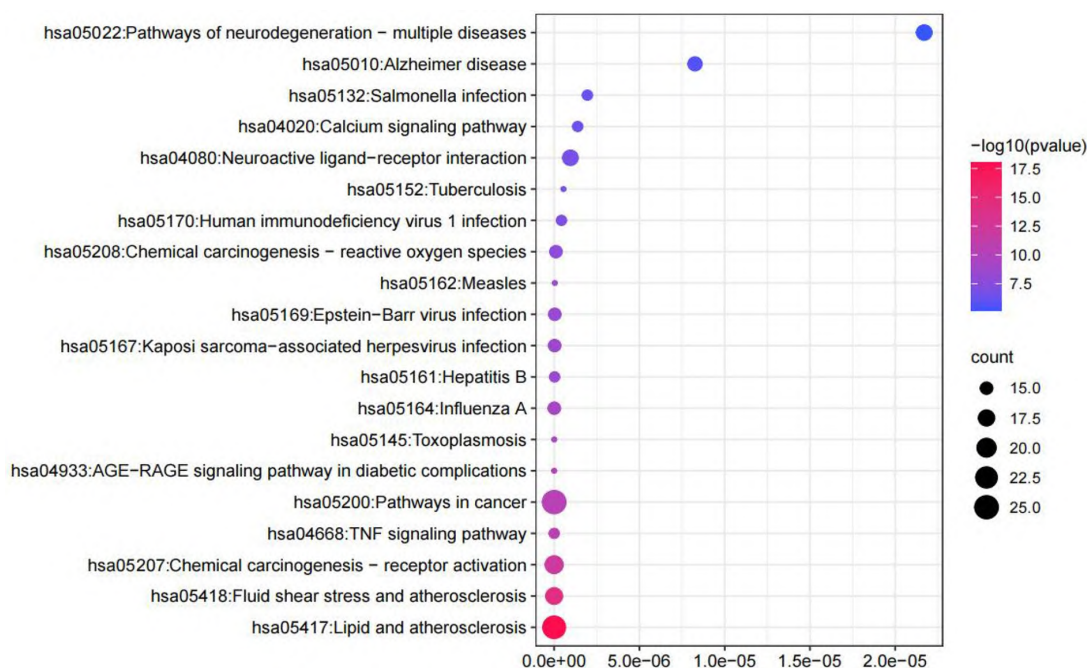


图5 KEGG 通路富集分析气泡图



注:左图为 JUN 与山柰酚,右图为 MAPK8 与山柰酚。

图6 人参活性成分与核心靶点的分子对接可视化

在 PPI 网络构建中,共筛选出人参治疗胃癌的 3 个核心靶点,分别是 JUN、RELA、MAPK8。研究证实,JUN 蛋白是转录因子激活蛋白 1(AP-1)家族的成员,JUN 过度表达诱发胃癌的癌变<sup>[22]</sup>。RELA 蛋白是转录因子 p65,是转录因子 NF- $\kappa$ B 的表现形式之一,能够启动基因转录并引发肿瘤<sup>[23]</sup>。此外,RELA 可通过抗炎、调节免疫、调节细胞增殖和凋亡等影响肿瘤的大小、分化程度、浸润深度、远处转移等<sup>[24]</sup>。MAPK8 蛋白过度激活在癌症的发展和进展中起着重要作用<sup>[25]</sup>。综上所述,这些靶点是人参对抗胃癌的核心靶点,体现了人参可通过多靶点发挥治疗胃癌的作用。

通过对靶点进行 GO 功能富集分析发现,人参的有效成分主要在胃癌细胞的细胞膜部位发挥作

用,影响细胞的肽结合、G 蛋白-耦联受体活性、核受体活性等分子性能,从而干预了胃癌细胞对外来刺激、细菌来源的分子、脂多糖的反应达到治疗胃癌的作用。通过 KEGG 通路富集分析结果,结合已有研究发现,胃癌的发生发展与卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)感染、爱泼斯坦-Barr 病毒(EBV)感染、TH-17 细胞分化通路、TNF 信号通路等多条信号通路相关。KSHV 可以抑制干扰素的合成和抗病毒作用,抑制胃癌细胞凋亡,刺激胃癌的发生机制<sup>[26]</sup>。EBV 可以促进原癌基因激活和肿瘤发生<sup>[27]</sup>。TH-17 可上调凋亡相关分子和蛋白的表达,抑制胃癌细胞增殖,诱导胃癌细胞凋亡<sup>[28]</sup>。TNF 作为致癌因子,能够与受体结合并调控炎症反应、免疫、细胞凋亡或存活,参与胃癌发生、细胞增殖、胃癌侵袭和转移、上皮间质转化、新生血管形成等多个病理过程<sup>[29]</sup>。因此,可以推断人参有效成分可以调节多种和癌症相关的信号通路,通过诱导胃癌细胞凋亡、提高机体免疫力以及防止胃癌细胞浸润和转移来达到治疗胃癌的目的。

分子对接结果显示,人参的核心成分山柰酚与作用胃癌的关键靶点 JUN、MAPK8 均有较好的亲和力。对接结果显示结合能均 $<-5.0$  kcal/mol,二者结合构像稳定,证实人参的核心靶点与胃癌的核心靶点蛋白有强烈的结合能力,也进一步验证了本

研究的预测,人参可能通过多成分、多途径作用于胃癌的多靶点从而影响胃癌的发生发展。

综上所述,本研究通过网络药理学分析显示,人参可能通过山柰酚(kaempferol)、 $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)等22个有效成分作用于JUN、RELA、MAPK8等84个靶点,通过干预卡波西肉瘤相关的疱疹(KSHV)病毒感染、EBV感染、IL-17信号通路和TNF信号通路等多条通路,参与抗炎、细胞凋亡、免疫调节等生物过程发挥对胃癌的治疗作用。本研究对人参治疗胃癌的作用途径及作用机制进行了研究,证实人参是通过多成分、多靶点、多通路的协同作用发挥抗胃癌的疗效,为后续深入研究提供了理论依据。然而,由于各个数据库录入数据的主观性,目前得到的关于人参治疗胃癌的药效物质、作用靶点及作用机制也会随着相关数据库的不断完善和研究方法的不断进步而发生变化。本次研究只通过分子对接技术验证有效性,未能通过临床试验验证,以后仍需进一步实验研究探讨及论证,为更深层次的挖掘人参药物-疾病靶点相互作用机制奠定基础。

#### 参考文献

- [1] JOSHI SS, BADGWELL BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279.
- [2] JOHARATNAM-HOGAN N, SHIU KK, KHAN K. Challenges in the treatment of gastric cancer in the older patient[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 85: 101980.
- [3] 李云霞. 益胃消癌汤治疗脾虚痰瘀型胃癌疗效及对免疫功能及血清LAG-3、DKK-1的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(9): 962-967.
- [4] 王月, 翟华强, 鲁利娜, 等. 人参的本草考证及现代研究综述[J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 470-473, 476.
- [5] TIAN YZ, LIU YP, TIAN SC, et al. Antitumor activity of ginsenoside Rd in gastric cancer via up-regulation of Caspase-3 and Caspase-9[J]. Pharmazie, 2020, 75(4): 147-150.
- [6] 乔雪涵, 岳丽玲, 朱文斌. 人参皂苷Rg3的抗肿瘤作用研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10): 1272-1276.
- [7] 李现雷. 中药辅助营养方案对胃癌术后患者营养状况与免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(33): 3728-3730.
- [8] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [9] 庄莉, 翟园园, 姚卫峰, 等. 基于网络药理学的二至丸对肾脏保护作用的机制研究[J]. 药学报, 2019, 54(5): 877-885.
- [10] NAKAMURA Y, KAWAZOE A, LORDICK F, et al. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: An emerging paradigm[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(8): 473-487.
- [11] 朱金霞, 周思雨. 浅析胃癌的中医药治疗[J]. 中医临床研究, 2018, 10(24): 107-108.
- [12] 徐志刚, 李辉. 六君子汤加减方辅助脾气虚弱型晚期胃癌的临床效果与安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(26): 24-26.
- [13] 陈念, 刘欢, 倪志强, 等. 柴芍六君子汤加减联合ERAS对腹腔镜胃癌手术康复的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(5): 626-629.
- [14] 千维娜, 李治, 赵艳莉, 等. 益气健脾方辅助FOLFOX4化疗方案治疗胃癌术后脾胃虚弱证临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(5): 12-17.
- [15] 付正丰, 岳秀永. 人参皂苷Rg3抗肿瘤的实验研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(16): 197-199.
- [16] 张佩佩, 申玉芹, 林泓兵, 等. 人参多糖免疫调节作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(9): 890-892, 896.
- [17] 万品文, 王倩, 万春. 人参皂苷Rg3通过下调PD-L1逆转胃癌细胞的顺铂耐药性[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(12): 120-125.
- [18] 赵翔宇, 何振宇, 宰守峰. 人参皂苷Rg5对胃癌细胞周期和侵袭的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(1): 51-55.
- [19] LI X, CHU S, LIN M, et al. Anticancer property of ginsenoside Rh2 from ginseng[J]. Eur J Med Chem, 2020, 203: 112627.
- [20] KIM TW, LEE SY, KIM M, et al. Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(9): 875.
- [21] IMRAN M, SALEHI B, SHARIFI-RAD J, et al. Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential[J]. Molecules, 2019, 24(12): 2277.
- [22] ZHANG J, WONG CC, LEUNG KT, et al. FGF18-FGFR2 signaling triggers the activation of c-Jun-YAP1 axis to promote carcinogenesis in a subgroup of gastric cancer patients and indicates translational potential[J]. Oncogene, 2020, 39(43): 6647-6663.
- [23] LI YZ, ZHAO P. Expressions and clinicopathologic significance of Id2 and NF- $\kappa$ B/p65 in gastric cancer[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2018, 98(11): 846-850.
- [24] GIRIDHARAN S, SRINIVASAN M. Mechanisms of NF- $\kappa$ B p65 and strategies for therapeutic manipulation[J]. J Inflamm Res, 2018, 11: 407-419.
- [25] BUCHEGGER K, SILVA R, LÓPEZ J, et al. The ERK/MAPK pathway is overexpressed and activated in gallbladder cancer[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(5): 476-482.
- [26] N IFTODE, MA RDULESCU, TS ARAM, et al. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) review[J]. Rom J Intern Med, 2020, 58(4): 199-208.
- [27] OKABE A, HUANG KK, MATSUSAKA K, et al. Cross-species chromatin interactions drive transcriptional rewiring in Epstein-Barr virus-positive gastric adenocarcinoma[J]. Nat Genet, 2020, 52(9): 919-930.
- [28] SONG Y, YANG JM. Role of interleukin (IL)-17 and T-helper (Th) 17 cells in cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 1-8.
- [29] 伍丹丹, 董卫国. TNF- $\alpha$ 在胃癌发生发展中的作用及治疗研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4): 428-432.

(收稿日期: 2022-10-28)

[编辑: 徐琦]