

基于网络药理学探讨中药鸦胆子治疗 非小细胞肺癌的作用机制

桑舒柳¹, 丁蓉珍¹, 姜靖洁¹, 龚亚斌^{1*}

¹ 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤科, 上海, 200437。

*** 通讯作者:** 龚亚斌 (1976.02), 主任医师, 博士生导师; 主要从事中医药防治恶性肿瘤的研究。邮箱: gongyabin@shutcm.edu.cn。

Brucea javanica Bioactives in the Treatment of Nonsmall Cell Lung Cancer: Mechanistic Predictions Based on Network Pharmacology

Shu-Liu Sang¹, Rong-Zhen Ding¹, Jing-Jie Jiang¹, Ya-Bin Gong^{1*}

¹Department of Oncology, Yue Yang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437.

***Corresponding to:** Ya-Bin Gong(1976.02), chief physician, doctoral supervisor; mainly engaged in the research of Chinese medicine to prevent and treat malignant tumors. Email: gongyabin@shutcm.edu.cn.

项目基金: 国家自然科学基金 (NO.82074339); 上海市自然科学基金 (20ZR1459400)

摘要: 目的: 通过网络药理学筛选出鸦胆子治疗非小细胞肺癌的潜在靶点和相关通路探讨其作用机制。方法: 利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP), 并结合相关文献, 筛选鸦胆子主要活性成分和可能的作用靶点; 通过人类基因数据库 (GeneCards) 和 DisGeNET 数据库收集 NSCLC 相关靶点; 采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建活性成分-NSCLC 靶点网络, 并运用 STRING 数据库构建蛋白相互作用网络, 利用 Metascape 数据库进行 GO 和 KEGG 的通路分析, 在 GEPA 数据库筛选和肺腺癌患者生存相关的核心靶点。结果: 共筛选出鸦胆子活性成分 16 个, 它们共作用于 230 个靶点, 最后筛选出与肺腺癌患者生存相关的核心靶点共 14 个。我们推测鸦胆子中的木犀草素、鸦胆亭和鸦胆醇共同靶向 CDK1 和 PTGS2, 主要作用于 VEGF 信号通路发挥治疗非小细胞肺癌的作用。结论: 我们应用网络药理学方法研究了鸦胆子治疗 NSCLC 的分子起效机制, 发现其拥有的多种活性成分可以通过不同途径有效地作用到多个关键致病靶点上, 本研究结果将为鸦胆子的进一步实验研究和临床应用提供了理论依据。

关键词: 鸦胆子; 非小细胞肺癌; 网络药理学; 分子机制

Abstract: Objective: To use network pharmacology to explore molecular mechanisms associated with the Chinese medicinal herb, *Brucea javanica*, in the treatment of nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Methods: The main active ingredients of *B. javanica* were screened using a combination of literature mining and the Traditional Chinese Medicine Systematic Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Disease targets were identified through the human GeneCards and DisGeNET databases while Cytoscape (ver.3.7.2) was used to construct an active ingredient-disease target network. The following databases were used for network construction: STRING for a protein interaction network, Metascape for GO and KEGG pathway analysis, and GEPA for screening core targets associated with survival in lung adenocarcinoma. Results: Sixteen active ingredients from *B. javanica* were screened and were found to act on 230 targets; among these, 14 were associated with survival in lung adenocarcinoma patients. As luteolin, bruceantin, and bruceantanol were the main bioactives in *B. javanica* that could act on key targets such as CDK1, PTGS2, and through the VEGF signaling pathway, we predict that they may be useful in the treatment of NSCLC. Conclusion: We used network pharmacology to predict potential molecular mechanisms involved in the treatment of NSCLC using *B. javanica* bioactives. These results will help lay the foundation for further experimental studies and clinical applications of this herb.

Key words: *Brucea javanica*; Nonsmall cell lung cancer (NSCLC); Network pharmacology; Molecular mechanisms

利益声明: 作者声明没有利益冲突。

引用: 桑舒柳, 丁蓉珍, 姜靖洁, 龚亚斌. 基于网络药理学探讨中药鸦胆子治疗非小细胞肺癌的作用机制 [J]. 经典中医研究, 2022, 5(4): 22. doi: 10.53388/CCMR2022022.

本文编辑: 皮诺曦, 刘丽, 邱婧。

收稿: 2022-08-20, **接收:** 2022-09-05, **上线:** 2022-12-19。

Competing interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

Citation: Shu-Liu Sang, Rong-Zhen Ding, Jing-Jie Jiang, Ya-Bin Gong. *Brucea javanica* Bioactives in the Treatment of Nonsmall Cell Lung Cancer: Mechanistic Predictions Based on Network Pharmacology. *Classical Chinese Medicine Research*, 2022, 5(4): 22. doi: 10.53388/CCMR2022022.

Executive Editor: Nuo-Xi Pi, Li Liu, Jing Qiu.

Submitted: 20 August 2022, **Accepted:** 05 September 2022, **Online:** 19 December 2022.

© 2022 By Author(s). Published by TMR Publishing Group Limited. This is an open access article under the CC-BY license. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

肺癌是全球癌症死亡的主要原因, 占有癌症死亡的 18.4%^[1]。肺癌分为非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC), 其中约 85% 为非小细胞肺癌^[2]。随着医学的发展, 中医药可以改善肿瘤分子靶向药物耐药、改善多药耐药、逆转化疗耐药、协同增效及放疗增敏, 同时减轻放、化疗副作用^[3]。中医药在治疗恶性肿瘤的应用范围越来越广, 通过增效减毒提高患者的生存期和生活质量。

中药鸦胆子 (*Brucea javanica*) 为苦木科植物鸦胆子的干燥成熟果实, 具有清热解毒、截疟、止痢的功效; 外用可治疗腐蚀赘疣^[4]。鸦胆子的临床应用大多是炼成鸦胆子油后被制备成乳剂或者软胶囊, 辅助治疗各种癌症^[5], 联合放、化疗提高其抗癌疗效和安全性, 缓解肿瘤恶病质^[6-10]。大量研究表明鸦胆子能通过触发活性氧 (ROS) 的生成、细胞色素 C 的释放、线粒体凋亡通路的激活以及一系列与癌症相关的信号通路和蛋白的调控来抑制肿瘤细胞增殖凋亡^[11,12], 但其治疗非小细胞肺癌的具体活性成分和机制尚不明确。

网络药理学能通过可视化数据采集分析预测药物治疗疾病的靶点和机制。因此, 本文通过网络药理学对鸦胆子治疗非小细胞肺癌的主要活性成分和作用相关通路和靶点进行探讨, 以期临床治疗疾病提供参考。

1 材料与方法

1.1 化合物有效成分及潜在靶点的收集

以“鸦胆子”为检索词, 在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库 (<http://tcmsp.w.com/tcmssp.php>) 中检索其包含的化学成分, 满足生物利用度 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18 的化合物被选择。查阅文献补充 TCMSP 中未预测到的有效化合物成分, 在化源网搜 CAS 号随后在 Pubchem 提取化学成分相对应的 SMILE 号, 在 Swiss Target Prediction 数据库中找出 SMILE 号对应的靶点。

1.2 治疗靶点的筛选

设置关键词为 “non-small cell lung cancer”, 检索 Genecard (www.genecards.org) 和 DisGeNET (www.disgenet.org) 数据库, 选择 “Homo sapiens”, 检索出 NSCLC 靶点。取鸦胆子活性成分靶点与疾病靶点的并集作为 “鸦胆子” 治疗 NSCLC 的潜在靶点, 绘制韦恩图。

1.3 构建鸦胆子活性成分 - 作用靶点网络图

将上面筛选出的靶点导入 Cytoscape Version 3.7.2 软件, 构建鸦胆子活性成分 - 非小细胞肺癌靶点网络, 并进行网络拓扑学分析, 根据节点的度值筛选出其治疗 NSCLC 的核心化合物。

1.4 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络

将 1.2 筛选出的靶点输入 STRING (<https://string-db.org>) 平台, 选择 “Homo sapiens”, 置信度设为 0.7, 获得蛋白互作关系。然后导入 Cytoscape-3.7.2 中, 生成 PPI 网络图, 以节点度值超过其中位数值、BetweennessCentrality 大于中位数值为标准筛选出重要靶点。

1.5 GO 与 KEGG 富集分析

将上述 1.4 的重要靶点导入 Metascape (<http://metascape.org/>) 平台分析, 选择 “Homo sapiens”, 进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。

1.6 筛选鸦胆子作用于 NSCLC 的核心靶点

将 1.4 筛选出的重要靶点导入 GEPIA, <http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php> 数据库, 选择 “总体生存” 和 “中位数” 作为筛选条件。 $P < 0.05$ 和 P (HR) < 0.05 作为 LUAD 数据集的显著性阈值来筛选鸦胆子作用于 NSCLC 的核心靶点。

1.7 化合物 - 靶点 - 通路图

通过 R 语言画出鸦胆子化合物 - 靶点 - 通路关系图。

2 结果

2.1 鸦胆子活性成分筛选和疾病靶点筛选

通过已有文献报道及 TCMSP 以 “OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18 ” 筛选出鸦胆子活性化合物共 16 种。删除化合物对应的靶点重复值后进行合并, 共获得靶点 230 个。通过 GenCards 等数据库收集到

NSCLC 相关靶点共 3813 个，将鸦胆子活性成分和疾病靶点进行映射取交集共得到 152 个交叉靶点，即鸦胆子治疗 NSCLC 靶点，见图 1。

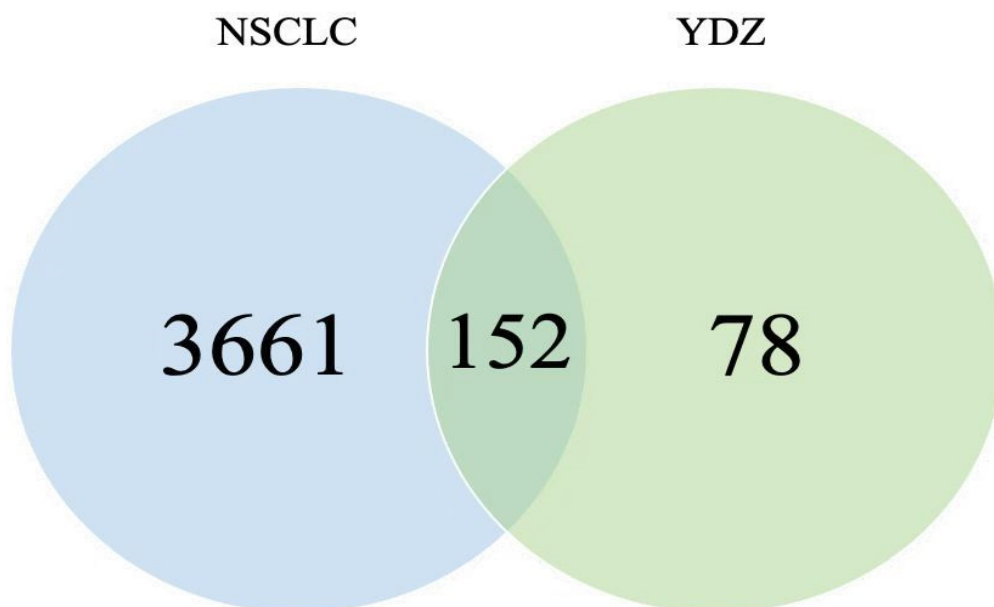


图 1 鸦胆子和肺癌交集靶点的韦恩图

2.2 构建与分析鸦胆子活性成分 - 靶点网络

如图 2，成功构建了鸦胆子活性成分 - 靶点网络。其中，自由度排名前十的鸦胆子活性成分见表 1。

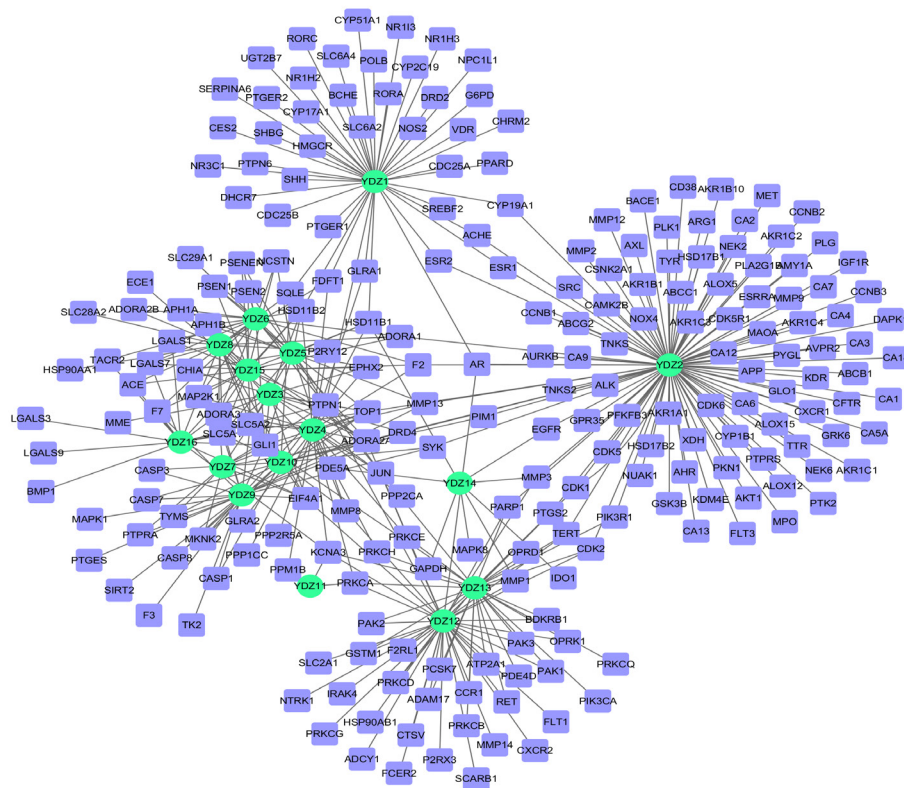


图 2 鸦胆子活性成分 - 疾病靶点网络图

标记	成分	自由度	介数
YDZ2	木樨草素 (luteolin)	104	0.602
YDZ1	β - 谷甾醇 (beta-sitosterol)	44	0.266
YDZ12	鸦胆亭 (Bruceantin)	43	0.202
YDZ13	鸦胆醇 (Bruceantinol)	31	0.083
YDZ4	鸦胆子苷 H (yadanzioside H)	26	0.087
YDZ9	鸦胆子苷 P (yadanzioside P)	24	0.075
YDZ6	鸦胆子苷 J (yadanzioside J)	22	0.043
YDZ15	鸦胆子苷 F (Yadanzioside F)	22	0.037
YDZ5	鸦胆子苷 I (yadanzioside I)	19	0.030
YDZ8	鸦胆子苷 M (yadanzioside M)	18	0.042

表 1 鸦胆子主要活性成分

2.3PPI 网络构建与分析

将鸦胆子治疗 NSCLC 的 152 个潜在靶点导入 STRING 平台, 根据置信度 > 0.7 进行筛选, 随后导入 Cytoscape-3.7.2 将结果可视化。以 BetweennessCentrality $>$ 中位数值 (0.00264092), degree $>$ 中位数值 (5) 为参数筛选出重要靶点共 50 个, 具体见图 3。

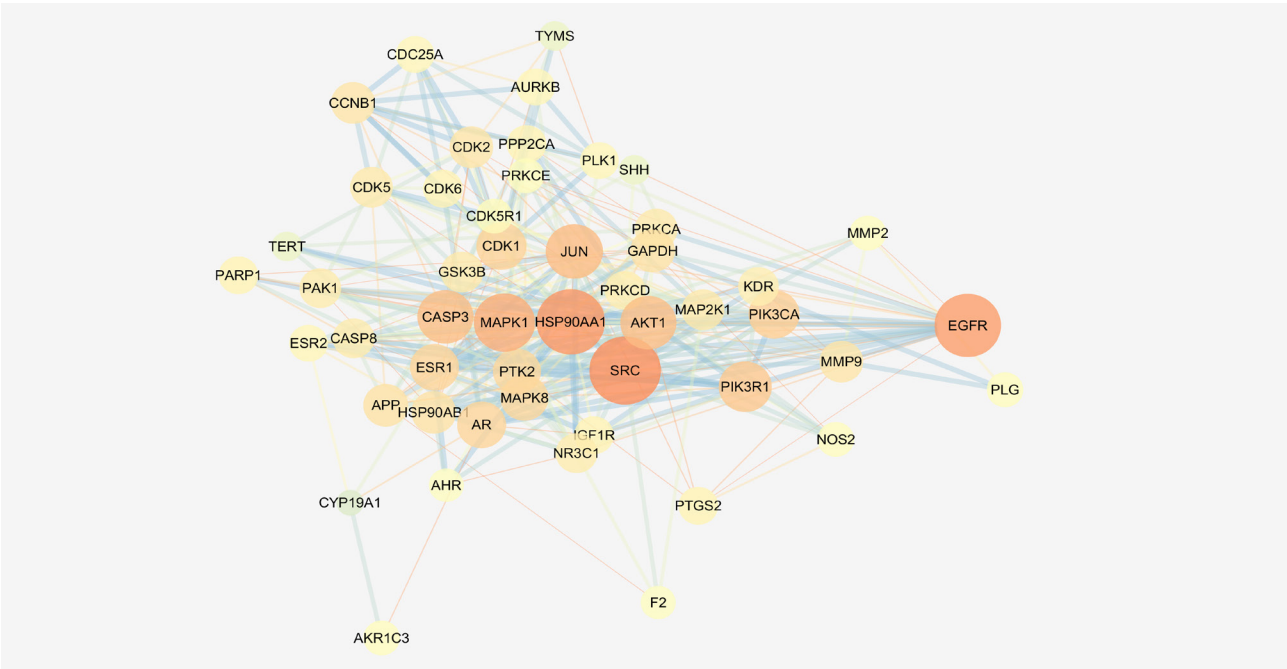


图 3 鸦胆子 PPI 网络图

2.4 GO 与 KEGG 信号通路分析

对鸦胆子的 50 个重要靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析，其中生物过程主要包括蛋白质磷酸化、调控细胞周期等，细胞成分主要包括周期蛋白依赖的蛋白激酶、转移酶复合体等，分子功能主要包括蛋白丝氨酸激酶活性等。KEGG 分析显示鸦胆子治疗 NSCLC 涉及多种信号通路，主要包括：VEGF 和 PI3K-Akt 信号通路等，见图 4。

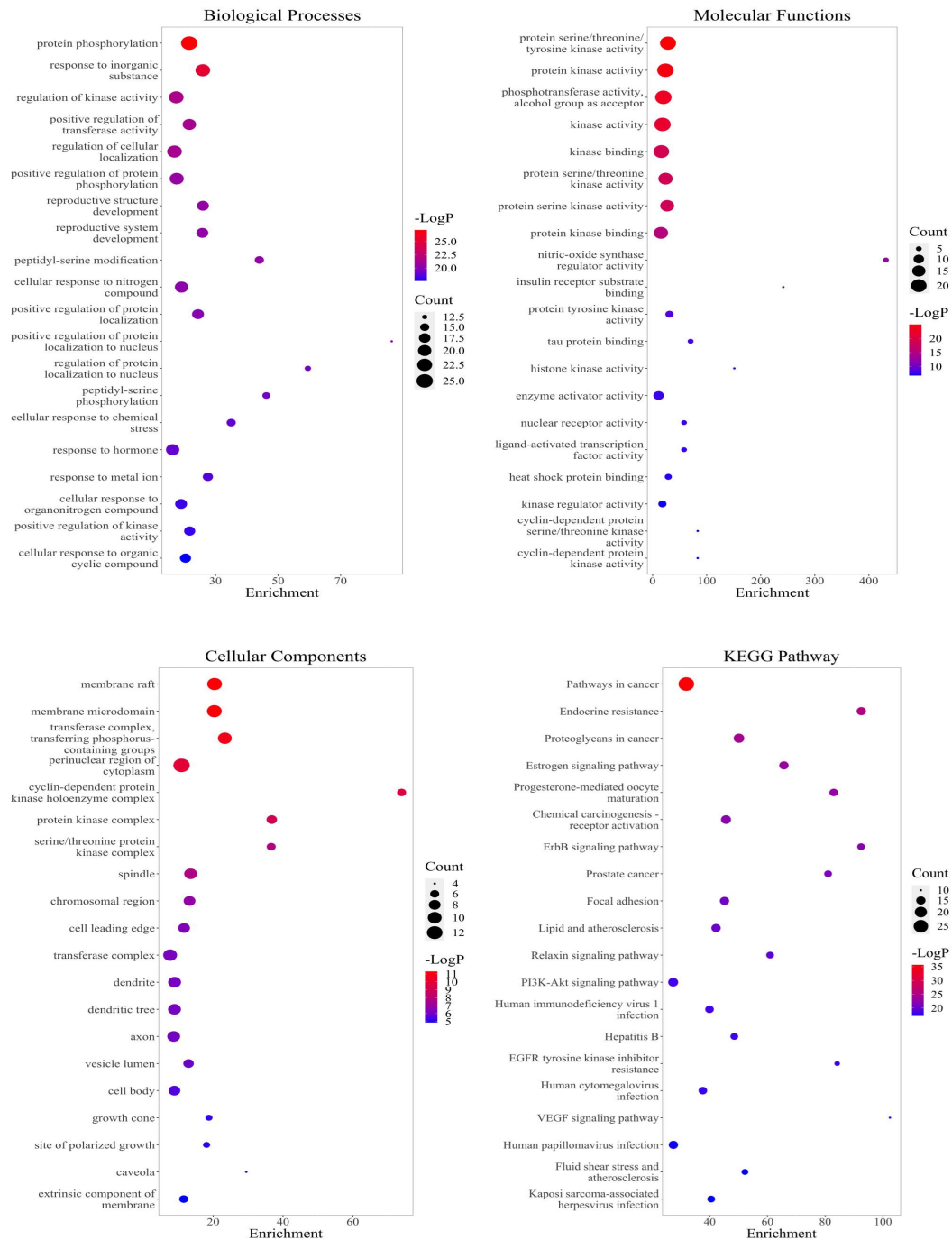


图 4 鸦胆子富集分析网络图

2.5 鸦胆子成分-NSCLC 治疗靶点-通路网络图的构建

利用 Cytoscape 建立鸦胆子治疗 NSCLC 的活性成分-靶点-通路网络。此网络由 73 个节点和 364 条边组成 (图 5)。

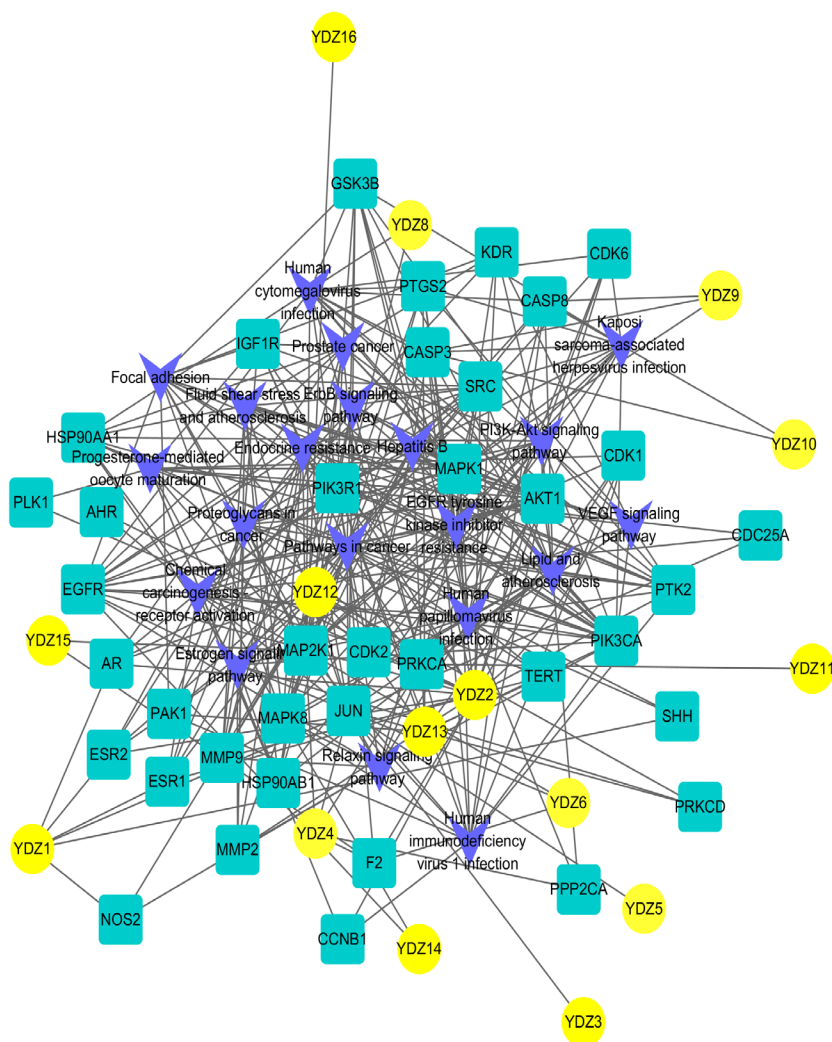


图 5 鸦胆子治疗 NSCLC 成分-靶点-通路图

2.6 鸦胆子核心靶点分析

在 GEPIA 数据库中搜索 39 个重要靶点,通过总体生存率筛选出了 14 个核心靶点 (表 2)。然后,我们绘制了鸦胆子治疗非小细胞肺癌化合物-靶标-通路的关系图 (图 6)。

靶点	自由度	介数	总生存期
HSP90AA1	40	0.10811321	
PIK3R1	25	0.01723211	
CDK1	22	0.05245641	
GAPDH	17	0.04400125	
CCNB1	16	0.02101391	
GSK3B	15	0.0110362	

表 2 鸦胆子核心靶点分析

靶点	自由度	介数	总生存期
PRKCD	13	0.00377765	
CDK6	12	0.01114603	
PTGS2	12	0.08084031	
CDC25A	11	0.03090088	
PLK1	11	0.00587223	
AURKB	11	0.00678927	

接上 表 2 鸦胆子核心靶点分析

靶点	自由度	介数	总生存期
F2	8	0.02790599	
TYMS	7	0.01542366	

接上 表 2 鸦胆子核心靶点分析

2.7 鸦胆子治疗 NSCLC 成分 - 核心靶点 - 通路分析

我们绘制出鸦胆子治疗 NSCLC 成分 - 核心靶点 - 通路图，即鸦胆子 8 种化合物通过 11 个核心靶点作用于前 20 个通路上（通路上没有富集的靶点被剔除）。

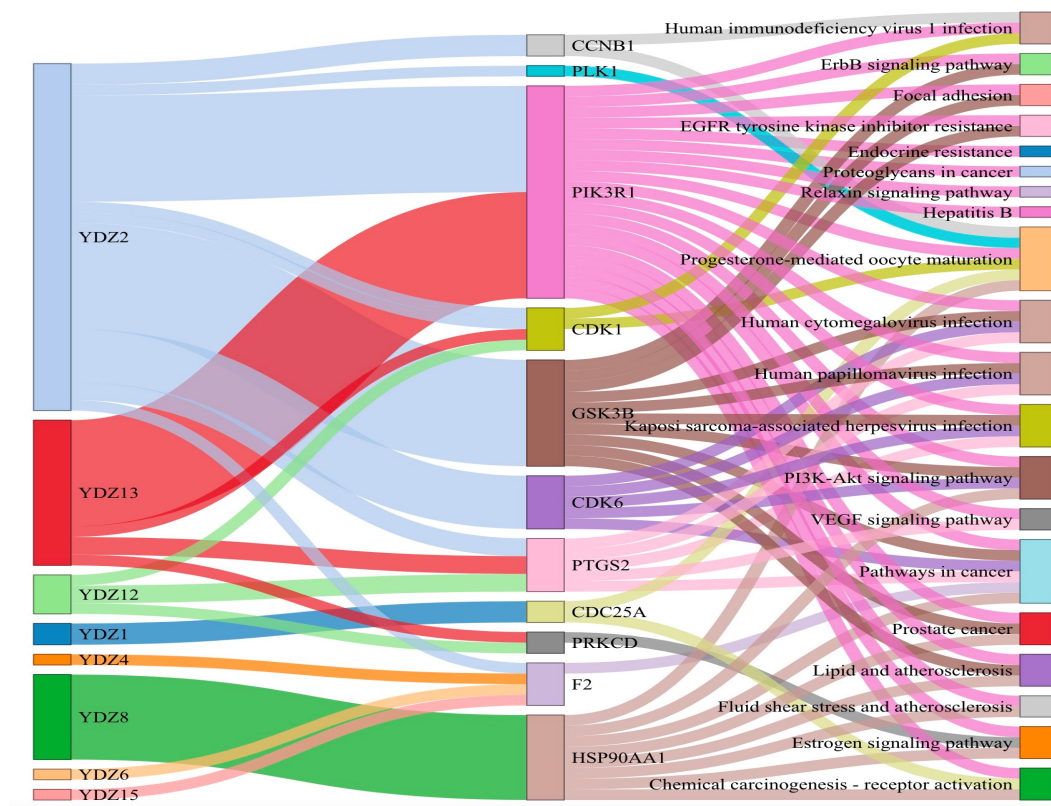


图 6 鸦胆子治疗 NSCLC 成分 - 核心靶点 - 通路分析图

3 讨论

本研究通过网络药理学的方法分析了鸦胆子治疗 NSCLC 的作用机制。通过活性成分 - 疾病靶点的网络分析显示鸦胆子共有 16 种化合物。根据鸦胆子治疗 NSCLC 成分 - 靶点 - 通路图, 鸦胆子同一化合物能调控不同靶点, 而同一靶点又能调控不同通路, 其中木犀草素、鸦胆亭和鸦胆醇共同靶向 CDK1 和 PTGS2, 主要作用于 VEGF 信号通路, 从而抑制肺癌血管生成。

木犀草素是一种多酚类植物黄酮类化合物, 研究表明木犀草素具有良好的抗肿瘤活性^[13,14], 通过多种机制抑制癌细胞的生长, 如刺激肿瘤细胞凋亡、抑制细胞复制、肿瘤生长、提高耐药性、防止癌细胞侵入和转移^[15]。研究表明木犀草素能显著抑制 *kras* 突变型肺癌的增殖, 并下调 IFN- γ 诱导的 PD-L1 表达, 从而提高 *kras* 突变肺癌的抗肿瘤免疫能力^[16]。Zhang M 等^[17] 通过体内外实验发现木犀草素能通过下调 LIMK1 抑制肺癌细胞增殖。Wu B 等^[18] 发现木犀草素单独或联合肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 均可降低 A549 细胞和 H1975 细胞的活力, 增加细胞凋亡。鸦胆亭 (bruceantin, BCT) 是鸦胆子中的主要有效成分, 1973 年首次被发现可以从鸦胆子中分离, 并具有抗白血病^[19] 和抗肿瘤作用^[20]。研究发现^[21] 鸦胆亭能上调 miR-29a-3p 抑制 NSCLC H1299 细胞的增殖、迁移与侵袭。查阅文献发现有关鸦胆亭治疗 NSCLC 的研究比较鲜见, 其作用于 NSCLC 的机制值得进一步深入探讨。有研究表明鸦胆醇是一种新型的 STAT3 抑制剂, 在结肠癌体外和体内实验中能抗肿瘤^[22]。

细胞周期依赖性激酶 1 (Cyclin-dependent kinases 1, CDK1) 参与细胞周期、有丝分裂等过程^[23]。研究发现 CDK1 是肺腺癌潜在预后分子标志物^[24], 而 miR-496 能降低 CDK1 的表达使肺癌 A549 细胞凋亡^[25], 同时 Chk1 抑制剂在体内外实验中对小细胞肺癌具有抗肿瘤作用, 并能延缓其耐药^[26]。环氧合酶 -2 (COX-2) 是一种诱导型酶, 由 PTGS2 基因编码, 被认为是“快速反应基

因”^[27]。研究发现 COX-2 在肺腺癌中高表达^[28], 而 COX-2 抑制剂能抑制肺癌细胞增殖, 促肺癌细胞凋亡^[29]。

GO 富集分析显示, 鸦胆子的作用靶点与蛋白质磷酸化、调控细胞周期等生物过程, 蛋白丝氨酸激酶活性等分子功能及周期蛋白依赖的蛋白激酶、转移酶复合体等细胞成分有关。KEGG 结果显示, 鸦胆子治疗 NSCLC 涉及多种信号通路。其中, 在癌症发生发展进程中, VEGF 在肿瘤血管生成和血管生成依赖性转移中起着关键作用^[30]。研究发现癌细胞分泌 VEGF 的方式为自分泌和旁分泌, 激活癌细胞中的 VEGF/VEGFR 信号通路达到促进肿瘤生长的目的^[31]。此外, VEGF 在肺腺癌患者中高表达, 表明其预后较差^[32], 在临床上, 抗血管生成药物能抑制 NSCLC, 联合化疗、靶向或免疫治疗等可发挥协同作用^[33]。

本研究通过网络药理学, 筛选出鸦胆子中的主要活性成分, 构建了活性成分 - 疾病靶点之间的网络图, 并得出了鸦胆子治疗 NSCLC 潜在的作用靶点及相关通路, 为进一步的试验验证和临床治疗方面提供了理论基础。然而本研究的数据主要从各个平台数据库中获取, 具有一定的片面性和局限性, 故具体结果仍需进一步实验验证。

参考文献:

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020.[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy.[J]. Seminars in cancer biology, 2018, 52: 103-109.
- [3] 刘学伟, 姜彦妮, 冯哲, 等. 从国家自然科学基金资助项目浅谈中医药在恶性肿瘤治疗中的增效减毒作用研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2022,

- 47(01): 253-258.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [5] 邬琪, 孙薇, 王力玄, 等. 鸦胆子中苦木素类化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6431-6441.
- [6] Wu J, Liu S, Zhu J, et al. Efficacy of Brucea javanica Oil Emulsion Injection Combined with the Chemotherapy for Treating Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018, 2018: 1-10.
- [7] Pan P, Yang B, Ge X. Brucea javanica seed oil enhances the radiosensitivity of esophageal cancer by inhibiting hypoxia-inducible factor 1 α , in vitro and in vivo[J]. Oncology letters, 2018, 15(3): 3870-3875.
- [8] Wang J, Ye H B, Dong Y. Effects of javanica oil emulsion injection combined with radiotherapy versus radiotherapy alone on the efficacy and safety in patients with esophageal cancer: a pooled analysis of 1269 cases[J]. J BUON, 2017, 22(4): 985-995.
- [9] Chen C, Wang B. Brucea javanica oil emulsion alleviates cachexia induced by Lewis lung cancer cells in mice[J]. Journal of drug targeting, 2018, 26(3): 222-230.
- [10] Xu W, Jiang X, Xu Z, et al. The Efficacy of Brucea javanica Oil Emulsion Injection as Adjunctive Therapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, 2016: 1-11.
- [11] Li K, Liang Y, Wang Q, et al. Brucea javanica: A review on anticancer of its pharmacological properties and clinical researches[J]. Phytomedicine, 2021, 86: 153560.
- [12] Yan Z, Guo G, Zhang B. Research of Brucea javanica against cancer[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2017, 23(2): 153-160.
- [13] Atwa G, Omran G, Elbaky A A, et al. The antitumour effect of galangin and luteolin with doxorubicin on chemically induced hepatocellular carcinoma in rats.[J]. Contemporary oncology (Poznan, Poland), 2021, 25(3): 174-184.
- [14] Tsai K J, Tsai H Y, Tsai C C, et al. Luteolin Inhibits Breast Cancer Stemness and Enhances Chemosensitivity through the Nrf2-Mediated Pathway.[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2021, 26(21).
- [15] Hussain Y, Cui J H, Khan H, et al. Luteolin and cancer metastasis suppression: focus on the role of epithelial to mesenchymal transition.[J]. Medical oncology (Northwood, London, England), 2021, 38(6): 66.
- [16] Jiang Z B, Wang W J, Xu C, et al. Luteolin and its derivative apigenin suppress the inducible PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in KRAS-mutant lung cancer.[J]. Cancer letters, 2021, 515: 36-48.
- [17] Zhang M, Wang R, Tian J, et al. Targeting LIMK1 with luteolin inhibits the growth of lung cancer in vitro and in vivo.[J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2021, 25(12): 5560-5571.
- [18] Wu B, Xiong J, Zhou Y, et al. Luteolin enhances TRAIL sensitivity in non-small cell lung cancer cells through increasing DR5 expression and Drp1-mediated mitochondrial fission.[J]. Archives of biochemistry and biophysics, 2020, 692: 108539.
- [19] Kupchan S M, Britton R W, Ziegler M F, et al. Bruceantin, a new potent antileukemic simaroubolide from Brucea antidysenterica.[J]. The Journal of organic chemistry, 1973, 38(1): 178-179.
- [20] Cuendet M, Pezzuto J M. Antitumor activity of

- bruceantin: an old drug with new promise.[J]. Journal of natural products, 2004, 67(2): 269-272.
- [21] 闫燕艳, 郭乔如, 范欣悦, 等. 鸦胆亭上调 miR-29a-3p 抑制非小细胞肺癌 H1299 细胞增殖、迁移与侵袭 [J]. 药学学报, 2021, 56(02): 520-527.
- [22] N W, J L, C F, et al. Targeting colon cancer with the novel STAT3 inhibitor bruceantinol.[J]. Oncogene, 2019, 38(10): 1676-1687.
- [23] Santamaría D, Barrière C, Cerqueira A, et al. Cdk1 is sufficient to drive the mammalian cell cycle[J]. Nature, 2007, 448(7155): 811-815.
- [24] 郭嘉东, 黄波, 王思望, 等. 基于生物信息学的 CDK1 在肺腺癌中的表达及其意义 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(05): 530-538.
- [25] 林国辉, 孙瑞琳, 王燕, 等. miR-496 靶向调控 CDK1 促进肺癌 A549 细胞凋亡 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(07): 3344-3349.
- [26] 赵晓亮. Chk1 抑制剂对小细胞肺癌的抑瘤作用及继发性耐药的机制研究 [D]. 天津医科大学, 2018.
- [27] Koki A T, Masferrer J L. Celecoxib: a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties[J]. Cancer Control, 2002, 9(2 Suppl): 28-35.
- [28] 魏慧, 张卿. 选择性 COX-2 抑制剂联合顺铂对肺癌新生血管的影响 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(06): 565-569.
- [29] 赵一波, 邢述. COX-2 抑制剂联合顺铂通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对肺癌细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(05): 728-731.
- [30] Deryugina E I, Quigley J P. Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature[J]. Matrix Biol, 2015, 44-46: 94-112.
- [31] Lin Y, Zhai E, Liao B, et al. Autocrine VEGF signaling promotes cell proliferation through a PLC-dependent pathway and modulates Apatinib treatment efficacy in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(7): 11990-12002.
- [32] 臧志意, 魏小东. GOLPH3 与 VEGF 在肺腺癌中的表达及其临床意义 [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(09): 915-920.
- [33] 侯佳林, 李龙. 抗血管生成药物治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 山东医药, 2022, 62(07): 97-101.