

本文引文格式:王雪,巫秋连,周巧雯,等.鸡骨草质量标志物发现及作用机制预测[J].
右江民族医学院学报,2024,46(4):612-616,631.

【医学综述】

鸡骨草质量标志物发现及作用机制预测

王雪,巫秋连,周巧雯,黄明娟,梁结梅,李良波,樊兰兰

(广西中医药大学药学院,广西 南宁 530200)

摘要:目的 基于质量标志物(quality marker, Q-marker)原则,对鸡骨草 *Abrus cantoniensis* Hance 质量标志物进行预测,并结合网络药理学预测其作用机制。方法 根据中药 Q-marker 原则从植物亲缘学和化学成分特有性、药效-药性、药动学、化学成分可测性等方面预测鸡骨草质量标志物,利用 SEA 与 Swiss Target Prediction 平台获取质量标志物的潜在作用靶点,采用 String 数据库构建蛋白互作网络,DIVID 数据库进行通路分析,最后通过 cytoscape 软件构建“成分-关键靶点-关键通路”网络,进而预测鸡骨草质量标志物的作用机制。结果 初步预测夏佛塔苷、异夏佛塔苷、新西兰牡荆苷 2、木犀草素、相思子碱和下箴刺桐碱等成分可能为鸡骨草的质量标志物,这些质量标志物可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路发挥药效作用。结论 本研究初步探索了鸡骨草的质量标志物及其作用机制,为鸡骨草质量标准的制定和后续深入研究提供一定的参考。

关键词:鸡骨草;质量标志物;网络药理学

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)04-0612-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.04.027

鸡骨草是豆科植物广州相思子 *Abrus cantoniensis* Hance 的干燥全株,具利湿退黄、清热解毒、疏肝止痛的功效,用于湿热黄疸,胁肋不舒,胃脘胀痛,乳痈肿痛^[1],主要分布于广西、广东等地^[2],在多版《中国药典》^[1,3-4]、《香港中药材标准》^[5]和《广西壮药质量标准(第二卷)》^[6]等都有收载。化学成分以三萜类、黄酮类、生物碱类为主^[7-8],现代药理研究表明鸡骨草具有降脂保肝、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理活性^[9-13],具有广泛的药用价值。

近年来,国内外学者对鸡骨草的研究集中在化学成分和药理活性方面,物质基础和质量控制研究相对薄弱,对鸡骨草质量标准的提升存在一定的阻碍,因此明确鸡骨草的有效成分和提升鸡骨草的质量评价标准成为亟待解决的问题。本研究根据鸡骨草近年来相关研究报道,基于中药质量标志物理念,从植物亲缘学、药效-药性、药动学、化学成分可测性和网络药理学等多方面对鸡骨草的质量标志物(quality marker, Q-marker)进行预测,并采用网络药理学技术对质量标志物作用机制进行预测,以期为鸡骨草质量标准的建立

和新药及保健食品的开发提供理论依据。

1 质量标志物预测

刘昌孝院士^[14-15]首次提出中药 Q-marker 理论,中药的质量与其安全性和有效性密切相关,本文对鸡骨草 Q-marker 进行预测分析,为其质量的研究和标准的建立提供参考。

1.1 基于植物亲缘学和化学成分特有性的 Q-marker 预测分析 中药化学成分复杂,寻找该属植物特有的化学成分,针对性地选择 Q-marker。鸡骨草为豆科(Leguminosae)相思子属(*Abrus*)植物,该属在全世界约有 12 种,其中在我国有 4 种,分别是广州相思子(*Abrus cantoniensis* Hance)、美丽相思子(*Abrus pulchellus* Wall)、毛相思子(*Abrus mollis* Hance)和相思子(*Abrus precatorius* Linn)。相思子属植物主要含有黄酮类、三萜皂苷、生物碱等成分^[16]。YAN W Y 等^[17]采用液质联用技术对鸡骨草和其同属植物毛鸡骨草(毛相思子)中夏佛塔苷、异夏佛塔苷、芒柄花素、木犀草素、葫芦巴碱、相思子碱和下箴刺桐碱等成分进行了定量分析。李春阳等^[18]从相思子叶中分离鉴定

基金项目:国家自然科学基金项目(82360739);广西中医药大学-柳药集团青年科技创新能力提升计划专项(YXY0000303);广西壮族自治区中药学研究生联合培养开放项目(桂学位[2021]6号)

第一作者:王雪,在读硕士研究生,研究方向:中药(壮瑶药)质量分析与评价,E-mail:615728171@qq.com

通讯作者:樊兰兰,博士,研究员/教授,博士研究生导师,研究方向:中药民族药质量控制研究,E-mail:fanll2015@gxctmu.edu.cn

到相思子碱和下箴刺桐碱,证实和鸡骨草中生物碱类成分相同。支荣荣等^[19]采用高效液相色谱法测定了相思子中相思子碱的含量。陶曙红等^[20]通过色谱法从相思子中分离鉴定到芒柄花素。付振贺等^[21]采用 HPLC-TOF/MS 技术从相思藤中鉴定到葫芦巴碱、相思豆碱、刺桐碱、夏佛塔苷、芒柄花黄素等成分。基于植物亲缘学认为相思子碱、下箴刺桐碱等生物碱,和夏佛塔苷、芒柄花素等黄酮类成分为鸡骨草与其同属植物共有成分,可以作为鸡骨草 Q-marker 筛选的参考依据。

1.2 基于药性—药效的 Q-marker 预测分析 性味归经是中药药性理论的基本内容之一,中药的性味也可以作为预测 Q-marker 的依据。鸡骨草性甘,微苦,凉。甘味药的化学成分主要为糖类、氨基酸和皂苷,苦味药的化学成分主要为生物碱、三萜类、黄酮类等成分^[22-24]。因此生物碱、三萜类、黄酮类化合物可作为鸡骨草 Q-marker 的参考。鸡骨草具有疏肝止痛、清热解毒的功效,现代药理学研究发现^[9-13]鸡骨草在保护肝脏、降脂、抗炎、抗氧化等方面具有较高的药理活性。鸡骨草中总皂苷以及单体大豆皂苷 I 和槐花皂苷 III 都具有保肝作用^[25-26]。鸡骨草中的黄酮类化合物则具有保肝、抗氧化、清除自由基、抗炎等作用且毒副作用较小^[27-29]。鸡骨草中的新西兰牡荆苷 2、夏佛塔苷及异夏佛塔苷具有显著的抗氧化活性并可以抵抗酒精引起的胃溃疡^[30]。鸡骨草多糖具有抗氧化作用^[11]。相思子碱具有保肝、抗炎、抗氧化、免疫增强、抗肿瘤等作用^[31-32]。以上几类成分的药理作用与鸡骨草传统功效一致,因此,基于药性—药效理论认为多糖、大豆皂苷 I、槐花皂苷 III、新西兰牡荆苷 2、夏佛塔苷、异夏佛塔苷以及相思子碱等成分可以作为鸡骨草 Q-marker 的选择。

1.3 基于药动学的 Q-marker 预测分析 一般认为入血成分及其代谢产物才是最终的“效应成分”。LIU R N 等^[33]采用 HPLC-MS/MS 方法同时测定在给予鸡骨草提取液后在大鼠血浆中夏佛塔苷、异夏佛塔苷、相思子碱、木犀草素、异甘草素和下箴刺桐碱的含量以及动态变化。ZHANG C Z 等^[34]建立一种 UPLC-MS/MS 方法来定量大鼠血浆中相思子碱、下箴刺桐碱、夏佛塔苷和大豆皂苷 Bb,以及研究大鼠口服鸡骨草提取物后这 4 种成分的药代动力学特征。综上所述,夏佛塔苷、异夏佛塔苷、相思子碱、木犀草素、异甘草素、下箴刺桐碱、大豆皂苷 Bb 可作为鸡骨草 Q-marker 的重要参考。

1.4 基于化学成分可测性的 Q-marker 预测分析 化学成分可测性是建立质量评价的必要条件,鸡骨草中含有的黄酮类成分是其活性成分,袁旭江等^[35]通过外标法建立并计算 20 批鸡骨草叶中新西兰牡荆苷 2、夏佛塔苷和异夏佛塔苷含量。黄平等^[36-37]建立 RP-HPLC 测定鸡骨草药材中相思子碱和下箴刺桐碱含量的方法。周丽华等^[38]采用高效液相色谱法对不同产地鸡骨草中齐墩果酸与熊果酸含量进行测定。徐柯心等^[39-40]建立了 UPLC 方法测定鸡骨草中相思子碱、下箴刺桐碱、新西兰牡荆苷 2 和夏佛塔苷的含量,同时对鸡骨草药材进行了 UPLC 指纹图谱研究,以相思子碱、下箴刺桐碱、木犀草素、夏佛塔苷、新西兰牡荆苷 2 等成分为对照品,16 批药材共确定了 52 个共有峰。刁璇等^[41]采用 UPLC 法对鸡骨草中不同药用部位的相思子碱和夏佛塔苷含量进行了测,为全面系统评价鸡骨草药材的质量提供了一定的参考。综上,认为相思子碱、下箴刺桐碱、新西兰牡荆苷 2、夏佛塔苷、异夏佛塔苷、原儿茶酸、大黄酸、木犀草素、齐墩果酸与熊果酸可作为鸡骨草的 Q-marker 的主要选择。

1.5 基于网络药理学的 Q-marker 预测分析 网络药理学是一种将“成分—靶点—疾病—通路”进行有效结合的研究方法,已广泛用于中药多靶点多通路治疗疾病的作用机制的预测分析,因此可用于筛选或预测中药的 Q-marker。徐月阳等^[42]采用植物代谢组学和网络药理学,初步预测了相思子碱和下箴刺桐碱可能为鸡骨草 Q-marker 指标性成分。综上,鸡骨草中相思子碱、下箴刺桐碱、夏佛塔苷、异夏佛塔苷、新西兰牡荆苷 2、木犀草素等化合物是主要药效成分,专属性高,具有成分可测性,易于质量控制。因此认为以上 6 个成分可以作为鸡骨草的 Q-marker。

2 质量标志物作用机制研究

2.1 鸡骨草质量标志物靶点获取 通过 SEA (<https://sea.bkslab.org/>) 和 Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) 数据库获得 6 个质量标志物的靶点,去重后得到 407 个靶点,导入 String 数据库,物种限定为人,设定最小相互作用得分 (inter-action score) > 0.9,将 TSV 文件导入 cytoscape 3.9.1 软件进行结果可视化,删掉游离蛋白后获得 204 个靶点,见图 1。网络中的节点代表关键靶点,节点与节点之间的边代表蛋白与蛋白的相互作用,标签颜色随 degree 增大而加深,因此 SRC、PIK3R1、PIK3CA 等靶点可能为质量标志物主要作用靶点。

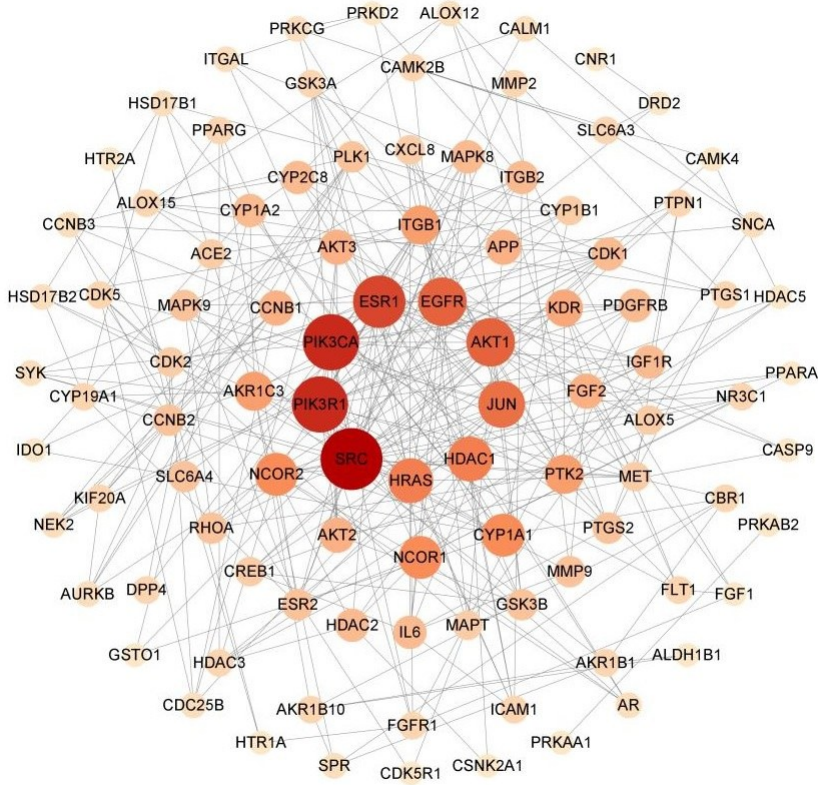


图 1 鸡骨草质量标志物的蛋白互作网络

2.2 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 以 2.1 项得到的靶点为关键靶点,将关键靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 与 KEGG 通路富集分析,设置 $P < 0.05$,获得鸡骨草质量标志物所参与的 158 条信号通路,将 P 值从小到大排序,对前 20 条 KEGG 信号通路进行可视化处理,见图 2。提示鸡骨草功效标志物参与的主要信号通路为 ErbB 信号通路、Rap1 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、Foxo 信号通路、MAPK 信号通路、脂质与动脉粥样硬化等,见图 2。

GO 分析中,生物过程(BP)共获得 473 条结果,细胞组分(CC)共获得 74 条结果,分子功能(MF)共获得 160 条结果。将各个结果按 P 值从小到大排序,分别选取前 10 条进行可视化分析,结果见图 3。结果显示鸡骨草质量标志物作用靶点参与的生物学过程为蛋白质磷酸化、细胞增殖正向调节、凋亡过程负向调控、对外来刺激的反应等;细胞组分涉及胞液、细胞质、质膜等;分子功能主要为酶结合位点、ATP 结合、蛋白激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性等,见图 3。

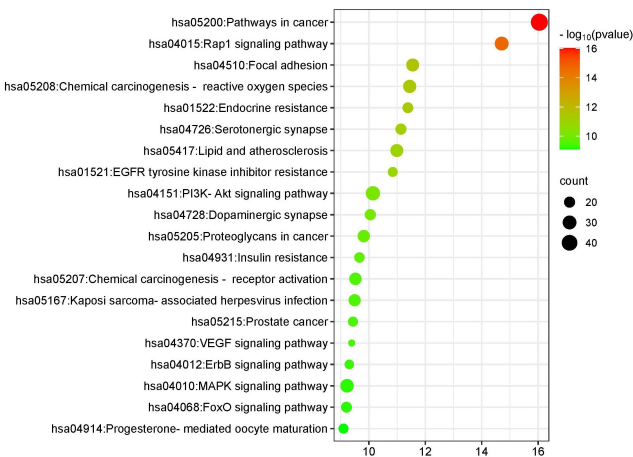


图 2 KEGG 信号通路富集分析 (top20)

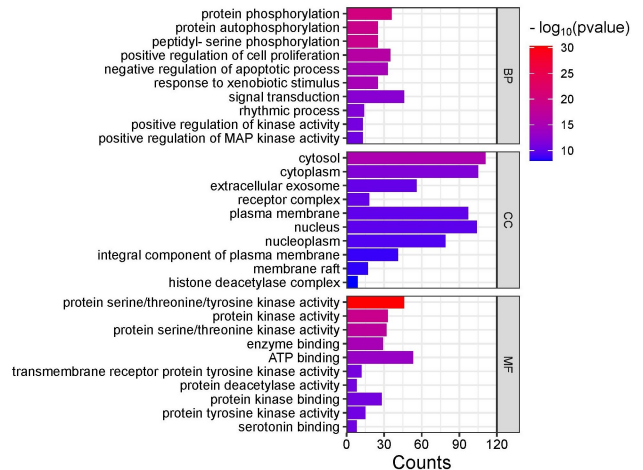


图 3 GO 功能富集分析

2.3 “成分—关键靶点—关键通路”作用机制分析
将成分、关键靶点和信号通路 excel 表格导入到 cytoscape 软件构建“成分—关键靶点—关键通路”网络,见图 4。发现鸡骨草质量标志物可能通过 AKT2、AKT1、PIK3R1、PIK3CA、HRAS、MAPK8 等靶点调控 PI3K/AKT 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路发挥药效作用。PI3K/AKT 信号通路是参与肿瘤发生、增殖、凋亡、血管生成、上皮-间充质转化、

免疫微环境和治疗耐药性的一种重要信号通路^[43]。Rap1 信号通路与肿瘤的发生发展密切相关^[44], Rap1 在多种肿瘤中被发现过度激活,参与卵巢癌^[45]、前列腺癌^[46]等肿瘤的发生、发展和转移。MAPK 通路涉及细胞增殖、分化、迁移和炎症反应^[47]。因此可以认为鸡骨草发挥保肝、抗炎、抗肿瘤作用与肿瘤和炎症相关通路密切联系。

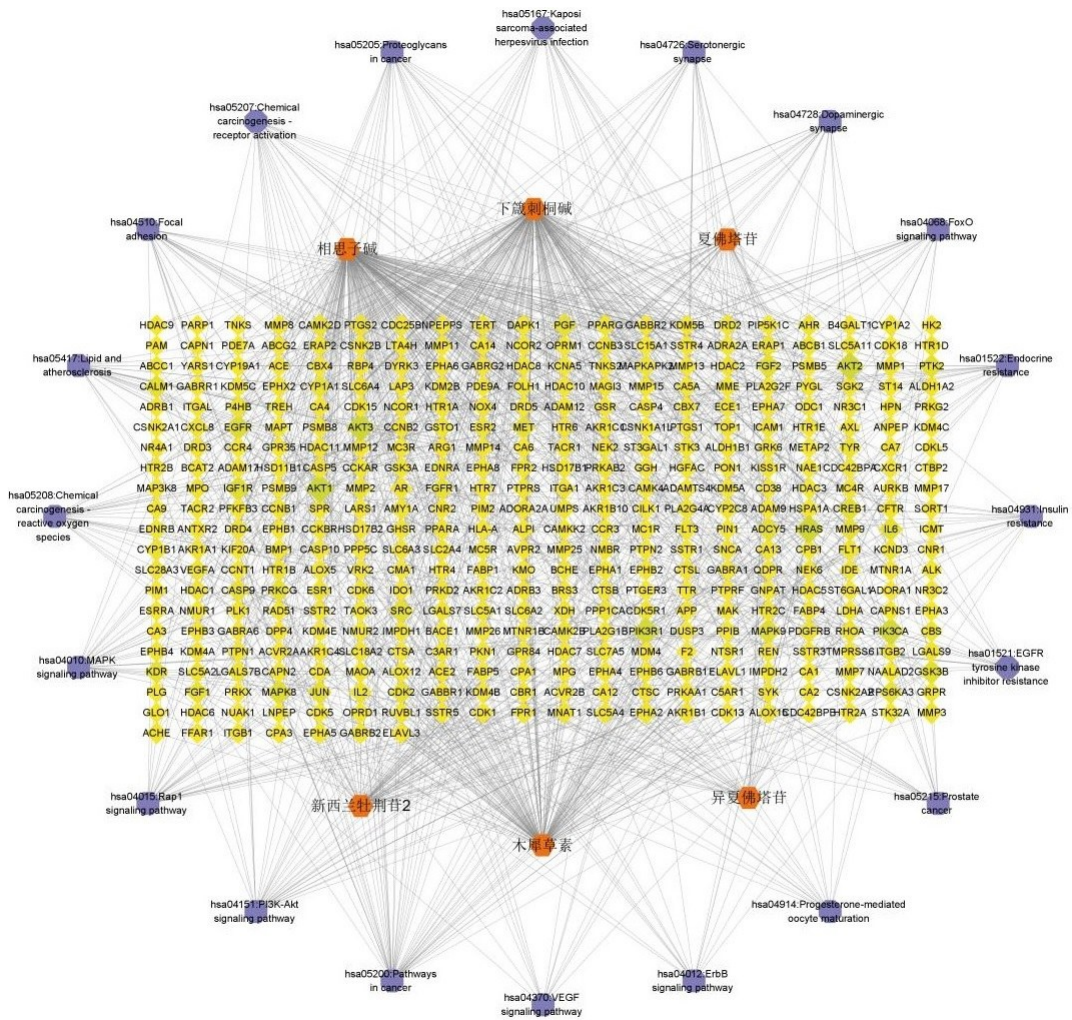


图 4 “成分—靶点—通路”互作网络图

3 结语

综上所述,依据中药质量标志物的理论,从化学成分特异性、药效—药性、化学成分可测性和药理学等方面对鸡骨草质量标志物进行预测分析,初步认为夏佛塔苷、异夏佛塔苷、新西兰牡荆苷 2、相思子碱、下箴刺桐碱、木犀草素可作为评价鸡骨草 Q-marker 的候选物质,为鸡骨草的质量控制提供一定参考意义。此外,通过网络药理学研究发现鸡骨草质量标志物可能通过调控 PI3K/AKT 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路发挥抗炎、抗肿瘤、降脂保肝的药理作用,为后

续鸡骨草药效物质和作用机制的研究提供思路。

参考文献:

- [1] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典(2020 年版)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:203.
- [2] 戴艳萍,张春风,杨中林. 不同产地不同药用部位鸡骨草总黄酮含量测定[J]. 山东中医杂志,2011,30(7):503-504.
- [3] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:180.
- [4] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京:中国医

药科技出版社,2015:194.

- [5] 香港特区卫生署. 香港中药材标准[S]. 香港: 中华人民共和国香港特别行政区卫生署,2014:249.
- [6] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮药质量标准[S]. 南宁: 广西科学技术出版社,2011:161.
- [7] 马柏林, 邓师勇, 张北生, 等. 鸡骨草化学成分的研究[J]. 西北林学院学报, 2008, 23(5): 152-153.
- [8] 史海明, 温晶, 屠鹏飞. 鸡骨草的化学成分研究[J]. 中草药, 2006, 37(11): 1610-1613.
- [9] 董翠莲, 施赵伟, 张晓蓉, 等. 鸡骨草对实验性肝损伤犬血清中转氨酶水平的影响[J]. 中兽医医药杂志, 2022, 41(3): 81-84.
- [10] 李庭树, 莫仁高, 雷智冬, 等. 鸡骨草不同提取部位体外抗肿瘤活性筛选[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4755-4759.
- [11] 连帅涛, 张苑, 司红彬. 鸡骨草多糖铁修饰工艺优化及其抗氧化活性研究[J]. 现代畜牧兽医, 2022(8): 19-25.
- [12] 杨嘉懿, 崔宇. 诱导实验鸡骨草的干预作用与中药治疗 ALD 应用启示[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(5): 1692-1697.
- [13] 周芳, 李爱媛. 鸡骨草与毛鸡骨草抗炎免疫的实验研究[J]. 云南中医中药杂志, 2005, 26(4): 33-35.
- [14] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的 5 年回顾[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [15] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [16] 冯娴婧, 陈红霞. 相思子属药用植物研究新进展[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(6): 969-970.
- [17] YAN W Y, HAN Q J, GUO P P, et al. Simultaneous detection of flavonoids, phenolic acids and alkaloids in abri herba and abri mollis herba using liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Phytochem Anal, 2016, 27(1): 50-56.
- [18] 李春阳, 张平, 袁旭江. 相思子叶化学成分研究[J]. 广东药学院学报, 2014, 30(1): 24-27.
- [19] 支荣荣, 谢斌, 郑灏. 相思子鉴别与含量测定方法的研究[J]. 中国药品标准, 2019, 20(4): 307-310.
- [20] 陶曙红, 杨雅贤, 张琦, 等. 红树伴生植物相思子的化学成分研究[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(4): 425-427.
- [21] 付振贺, 黄玉凤, 黄超君, 等. HPLC-TOF/MS 快速鉴别相思藤中的化学成分[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(3): 329-333.
- [22] 严永清, 吴建新. 药物的苦味与归经、作用及化学成分的关系[J]. 现代应用药学, 1987, 4(5): 12-15, 11.
- [23] 严永清, 吴建新. 药物的甘味与归经、作用及化学成分的关系[J]. 中药通报, 1988, 13(5): 52-55.
- [24] 于培明, 田智勇, 林桂涛. 甘味药的药性理论及其配伍探讨[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 77-78.
- [25] MIYAO H, ARAO T, UDAYAMA M, et al. Kaikasaponin III and soyasaponin I, major triterpene saponins of *Abrus cantoniensis*, act on GOT and GPT: influence on transaminase elevation of rat liver cells concomitantly exposed to CCl₄ for one hour[J]. Planta Med, 1998, 64(1): 5-7.
- [26] 姚香草, 薛兢兢, 肖晓, 等. 鸡骨草总皂苷对化学性及免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2071-2074.
- [27] 史柳芝, 史恒芝, 黄锁义, 等. 鸡骨草黄酮体外抗活性氧自由基作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(2): 252-254.
- [28] 王昀, 陈蜜, 江振洲, 等. 鸡骨草总黄酮碳苷对乙硫氨酸导致的小鼠脂肪肝的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(1): 1-7.
- [29] 江生周, 江辉. 鸡骨草总黄酮对小鼠实验性肝损伤的保护作用[J]. 安徽医药, 2009, 13(10): 1174-1176.
- [30] LI H, SONG Z J, DAI Y P, et al. Antioxidative activity of flavonoids from *abrus cantoniensis* against ethanol-induced gastric ulcer in mice[J]. Planta Med, 2015, 81(10): 784-790.
- [31] 钟正贤, 李燕婧, 陈学芬, 等. 相思子碱的药理作用研究[J]. 中医药导报, 2009, 15(1): 8-10.
- [32] LIANG X W, GAO H W, XIAO J, et al. Abrine, an IDO1 inhibitor, suppresses the immune escape and enhances the immunotherapy of anti-PD-1 antibody in hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1185985.
- [33] LIU R N, YAN W Y, HAN Q J, et al. Simultaneous detection of four flavonoids and two alkaloids in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a comparative study of the pharmacokinetics between *Abri Herba* and *Abri mollis Herba* extract after oral administration[J]. J Sep Sci, 2019, 42(7): 1341-1350.
- [34] ZHANG C Z, BU Q T, LI C Y, et al. Simultaneous determination of abrine, hypaphorine, schaftoside and soyasaponin Bb in rat plasma by UPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study after oral administration of *abrus cantoniensis hance* extract [J]. Biomed Chromatog, 2023, 37(10): e5696.
- [35] 袁旭江, 李春阳, 张平. 一测多评法测定鸡骨草叶中 3 种黄酮碳苷含量[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(4): 493-497, 518.
- [36] 黄平, 陈峰, 许洁芳, 等. RP-HPLC 测定鸡骨草中的下箴刺桐碱[J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(3): 340-341.
- [37] 黄平, 莫虎, 马雯芳, 等. RP-HPLC 法同时测定鸡骨草药材中的相思子碱和下箴刺桐碱[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(10): 1702-1704.
- [38] 周丽华, 周沂博. RP-HPLC 法测定不同产地鸡骨草中齐墩果酸与熊果酸的含量[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(9): 801-803.

(下转第 631 页)

- [5] REDMON J, DIVVALA S, GIRSHICK, et al. You only look once: unified, real-time object detection[C]. //2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition(CVPR). Las Vegas, NV, USA. IEEE, 2016: 779-788.
- [6] 陈晓慧, 王鑫, 葛磊, 等. 地理空间情报知识图谱构建方法概述[J]. 信息工程大学学报, 2020, 21(1): 101-107.
- [7] AMIT S. Introducing the knowledge graph[R]. America: Official Blog of Google, 2012.
- [8] XU B, LIANG Q L, XIE C H, et al. CN-DBpedia2: an extraction and verification framework for enriching chinese encyclopedia knowledge base[J]. Data Intelligence, 2019, 1(3): 271-288
- [9] HUANG X, ZHANG J Y, LI D C, et al. Knowledge graph embedding based question answering[C]//Proceedings of the Twelfth ACM International Conference on Web Search and Data Mining. Melbourne VIC Australia. ACM, 2019: 105-113.
- [10] HAN K, WANG Y H, TIAN Q, et al. GhostNet: More features from cheap operations [C]. 2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Seattle, WA, USA. IEEE, 2020: 1577-1586.
- [11] 杨玉基, 许斌, 胡家威, 等. 一种准确而高效的领域知识图谱构建方法 [J]. 软件学报, 2018, 29(10): 2931-2947.
- [12] 李振, 周东岱. 教育知识图谱的概念模型与构建方法研究[J]. 电化教育研究, 2019, 40(8): 78-86, 113.
- [13] 涂建华, 肖珺怡, 姜广峰. 构建微积分知识图谱助推一流课程建设[J]. 中国大学教学, 2020(11): 33-37.
- [14] 李根亮, 唐玉莲, 李曙波, 等. 线上线下结合的科研型模块化生化等五门课程整合的初探[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(6): 824-827.
- [15] 兰海生, 周莅, 黄海舸, 等. 多学科整合式课程在胃肠外科教学中的应用[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(4): 594-597.

收稿日期: 2023-11-21; 修回日期: 2023-12-28

(上接第 616 页)

- [39] 徐柯心, 王宝丽, 贾子尧, 等. UPLC 同时测定鸡骨草中 2 种生物碱和 2 种黄酮碳苷的含量[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 610-614.
- [40] 徐柯心, 尹泽楠, 张文婷, 等. 鸡骨草 UPLC 指纹图谱研究[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(1): 168-174.
- [41] 刁璇, 吴熙, 丘艺涵, 等. 鸡骨草中不同药用部位相思子碱和夏佛塔苷含量测定[J]. 中国药业, 2020, 29(17): 77-80.
- [42] 徐月阳, 史军杰, 彭丽华, 等. 基于植物代谢组学和网络药理学分析预测鸡骨草药材的质量标志物[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(6): 1972-1986.
- [43] JIANG N N, DAI Q J, SU X R, et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(6): 4587-4629.
- [44] RAMSEY A, AKANA L, MIYAJIMA E, et al. CAP1 (cyclase-associated protein 1) mediates the cyclic AMP signals that activate Rap1 in stimulating matrix adhesion of colon cancer cells [J]. Cell Signal, 2023, 104: 110589.
- [45] CHE Y L, LUO S J, LI G, et al. The C3G/Rap1 pathway promotes secretion of MMP-2 and MMP-9 and is involved in serous ovarian cancer metastasis [J]. Cancer Lett, 2015, 359(2): 241-249.
- [46] BAILEY C L, KELLY P, CASEY P J. Activation of Rap1 promotes prostate cancer metastasis [J]. Cancer Res, 2009, 69(12): 4962-4968.
- [47] WANG J, RAN Q, ZENG H R, et al. Cellular stress response mechanisms of *Rhizoma coptidis*: a systematic review [J]. Chin Med, 2018, 13: 27.

收稿日期: 2024-01-10; 修回日期: 2024-02-18