

基于指纹图谱和网络药理学的干姜质量标志物预测分析

付梦雅^{1,2}, 敖慧豪^{1,2}, 卜超^{1,2}, 朋汤义¹, 吴德玲², 韩燕全^{1*}, 洪燕^{2*}

(1.安徽中医药大学第一附属医院 国家中医药管理局中药制剂三级实验室/现代药物制剂安徽省工程技术中心, 安徽 合肥 230031; 2.安徽中医药大学 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012)

摘要: 基于指纹图谱和网络药理学方法, 分析预测干姜中潜在的质量标志物, 为干姜的质量控制与评价提供参考。采用超高效液相色谱法建立干姜指纹图谱, 确认共有峰并进行指认, 通过网络药理学方法构建活性成分-靶点-通路网络图预测干姜质量标志物, 再利用分子对接方法验证干姜质量标志物的生物活性。建立了10批干姜指纹图谱, 确定共有峰17个, 并指认其5个共有成分, 分别为6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚及8-姜烯酚; 通过网络药理学对关键成分靶点的分析结果表明, 此5种成分可作用于35个核心靶点, 20条关键通路发挥抗癌、抗炎、抗氧化作用; 分子对接结果表明, 此5种成分与核心靶点结合能力均较强, 具有较好的生物活性, 初步预测6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚和8-姜烯酚可作为干姜的质量标志物。通过指纹图谱结合网络药理学分析预测干姜的质量标志物, 为干姜的质量控制和药效作用机制研究提供了参考。

关键词: 干姜; 质量标志物; 指纹图谱; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1002-4026(2023)04-0035-07

开放科学(资源服务)标志码(OSID):



Forecast analysis of the quality markers of Zingiberis Rhizoma based on fingerprints and network pharmacology

FU Mengya^{1,2}, AO Huihao^{1,2}, BU Chao^{1,2}, PENG Tangyi¹, WU Deling², HAN Yanquan^{1*}, HONG Yan^{2*}

(1. Grade Three-Level Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparation/Anhui Engineering Technology Research Center of Modernized Pharmaceutics, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2. Anhui Key Laboratory of Compound Chinese Medicine of Anhui Province, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

Abstract: To analyze and predict the potential quality markers (Q-Marker) in Zingiberis Rhizoma based on fingerprints and network pharmacological methods. The fingerprints of 10 batches of Zingiberis Rhizoma slices were established by ultra performance liquid chromatography and the common peaks were identified; then the network diagram of active

收稿日期: 2022-09-27

基金项目: 安徽省自然科学基金(2108085MH313); 安徽中医药大学科研基金(2021yfyc03); 安徽省徽派炮制传承工作室项目(皖中医药发展秘[2021]10号); 2015年中医药部门公共卫生专项资金“中药炮制技术传承基地建设”项目

作者简介: 付梦雅(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制和质量控制。E-mail: 321506553@qq.com

* 通信作者, 韩燕全(1978—), 男, 主任中药师, 硕士生导师, 研究方向为中药炮制与质量控制。E-mail: hyquan2003@163.com

洪燕(1975—), 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: 516940167@qq.com

ingredient target pathway was constructed by network pharmacological method to predict the quality markers of Zingiberis Rhizoma; and the bioactivity of Q-Marker was verified by molecular docking method. Fingerprints of 10 batches of dried ginger were established, and 17 peaks were identified. Five chromatographic peaks were identified by the reference substances of Zingiberis Rhizoma, which were 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol, and 8-shogaol. The results of network pharmacology showed that these 5 components can act on 35 core targets, and 20 key pathways which play an anti-cancer, anti-inflammatory, and antioxidant role. Molecular docking showed that these 5 components had strong binding capacity with core targets and had good biological activity. It was preliminarily predicted that these five substances could be used as quality markers of dried ginger. Predicting the quality markers of Zingiberis Rhizoma by fingerprint and network pharmacology analysis will provide a reference for the quality control of Zingiberis Rhizoma and for further study on its pharmacodynamic mechanism.

Key words : Zingiberis Rhizoma; quality markers; fingerprint; network pharmacology; molecular docking

干姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎, 归心、胃、肺、脾经, 主要有温中散寒、回阳通脉、温肺化饮等功效。化学成分主要包括姜辣素类、挥发油类和二苯基庚烷类等化合物, 具有抗氧化、保护肝脏、抗炎和保护脾胃等药理作用, 临床多用于消炎、镇痛和止呕等症^[1]。

刘昌孝院士^[2]首次提出中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的概念, 其主要内容是以特有性、可测性、溯源与传递性、有效性为原则, 以中药安全性和有效性的标志性物质进行质量控制研究^[3], 现已应用于黄芩、白术^[4-5]等中药质量研究中, 为中药质量控制研究提供了新思路。本研究采用超高效液相色谱法 (ultra performance liquid chromatography, UPLC) 建立干姜化学成分的指纹图谱, 对 5 个姜辣素成分进行指认, 进一步运用网络药理学进行有效性分析, 发现潜在的 Q-Marker, 并利用分子对接进行生物活性验证, 为建立干姜质量控制及作用机制研究奠定了基础。

1 材料

1.1 仪器

Waters Acquity H-Class 型超高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司), KQ-300DE 超声仪 (江苏昆山超声仪器有限公司), DZF-6050 真空干燥箱 (上海博讯医疗设备厂), HFB-200 高速中药粉碎机 (吉首市中州中药机械厂), 炒药设备 (自制)。

1.2 试剂

6-姜酚 (纯度 $\geq 98.0\%$, 23513-146)、8-姜酚 (纯度 $\geq 98.0\%$, 23513-088)、10-姜酚 (纯度 $\geq 98.0\%$, 23513-157)、6-姜烯酚 (纯度 $\geq 98.0\%$, 12121803) 和 8-姜烯酚 (纯度 $\geq 98.0\%$, 191204-031) 对照品 (成都德思特生物技术有限公司), 0.22 μm 微孔滤膜 (上海陆纳生物科技有限公司), 色谱级乙腈 (美国 TEDIA 公司); 蒸馏水 (北京屈臣氏蒸馏水有限公司); 乙醇、磷酸等试剂为分析纯。

1.3 药材

10 批干姜饮片产地分别为四川、辽宁、浙江、云南、浙江、黑龙江和安徽等地, 经安徽中医药大学第一附属医院韩燕全主任中药师鉴定为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎。

2 方法与结果

2.1 UPLC 指纹图谱的建立

2.1.1 色谱条件

Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μm); 乙腈 (A)-水溶液 (B) 作为流动相, 梯度洗脱 (0~3 min, 97%~80% B; 3~4 min, 80%~65% B; 4~5 min, 65%~60% B; 5~6 min, 60%~54% B; 6~7 min, 54%~45% B; 7~14 min, 45%~45% B; 14~18 min, 45%~10% B; 18~23 min, 10%~10% B; 23~26 min,

10%~0 B;26~28 min,0~97% B;28~30 min,97%~97% B);检测波长为280 nm;流速为0.25 mL/min;进样量为2 μ L,柱温:30 $^{\circ}$ C。

2.1.2 供试品溶液的制备

精密称取10批不同产地干姜粉末0.25 g,分别标记放置于10 mL容量瓶中,滴入甲醇至容量瓶刻度,利用超声(功率150 W,40 kHz)促使混合均匀,静置放冷,再次加入甲醇补足,摇匀,0.22 μ m滤膜过滤,待用。

2.1.3 对照品溶液的制备

精密称定6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚和8-姜烯酚对照品,加甲醇定容,得质量浓度为6-姜酚0.039 30 mg/mL、8-姜酚0.017 60 mg/mL、10-姜酚0.013 95 mg/mL、6-姜烯酚0.005 44 mg/mL、8-姜烯酚0.003 20 mg/mL的混合对照品溶液。

2.1.4 方法学考察

(1) 精密度实验

将2.1.2项下制备的干姜供试品溶液,重复进样6次,利用中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004版A)软件进行评价,结果表明连续6次供试品进样,其相似度均高于0.99,表示此方法精密度较好。

(2) 重复性实验

同2.1.2项下方法取干姜供试品溶液,分别制备6份待用,依照2.1.1项色谱条件依次进样6次,利用中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004版A)软件评价,结果显示相似度均高于0.98,说明干姜样品重复性良好。

(3) 稳定性实验

将2.1.2项下制备的干姜供试品溶液,依次于0、4、8、12、24 h进样分析,分别检测、记录并保存色谱图,以中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004版A)评价,相似度结果均高于0.98,表明样品的稳定性良好。

(4) 指纹图谱的建立及相似度评价

取10批干姜,依照2.1.2项下方法准备供试品溶液,按2.1.1项色谱条件方法进行测定,结果依次导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004版A)进行处理,通过比较10批干姜饮片UPLC色谱图检测结果,确定17个共有峰,指纹图谱结果见图1。以UPLC图谱共有模式为对照,对10批样品进行相似度评价,10批次干姜与对照指纹图谱相似度均大于0.98,结果见表1。

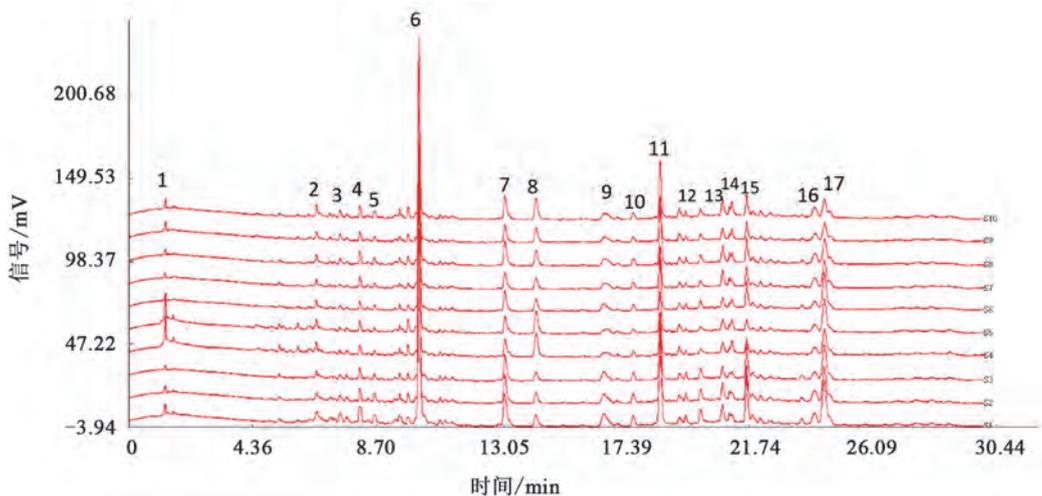


图1 10批干姜饮片指纹图谱

Fig.1 UPLC diagram (Fingerprints) of ten batches of Zingiberis Rhizoma medicinal materials

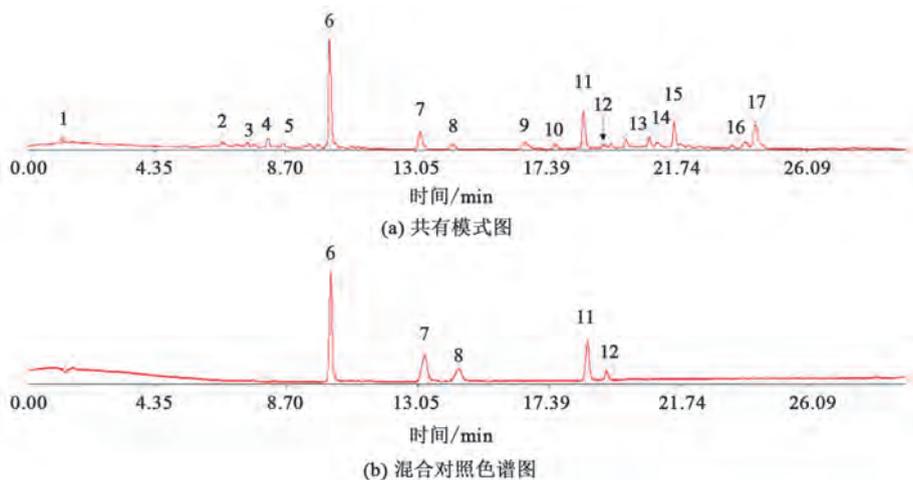
表1 10批干姜饮片相似度结果

Table 1 Similarity results of ten batches of Zingiberis Rhizoma

编号	相似度	编号	相似度
S1	0.994	S6	0.997
S2	0.991	S7	0.991
S3	0.989	S8	0.998
S4	0.998	S9	0.986
S5	0.989	S10	0.985

(5) 共有峰指认及相对保留时间和相对峰面积

取干姜供试品溶液,按 2.1.1 项下条件依次进样,将指纹图谱导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004 版 A),进行色谱峰保留时间以及色谱行为的比较,确认 17 个共有峰,采用对照品对比方式指认了其中 5 个色谱峰,分别为 6 号色谱峰(6-姜酚)、7 号色谱峰(8-姜酚)、8 号色谱峰(6-姜烯酚)、11 号色谱峰(10-姜酚)、12 号色谱峰(8-姜烯酚),结果见图 2。结果表明各相对保留时间相对标准偏差小于 1.5,符合指纹图谱规定。



注:6—6-姜酚,7—8-姜酚,8—6-姜烯酚,11—10-姜酚,12—8-姜烯酚。

图2 指纹图谱共有模式图及混合对照色谱图

Fig.2 UPLC common mode diagram and mixed reference chromatogram

2.2 干姜网络药理学 Q-Marker 预测分析

2.2.1 活性成分确定

通过 2.1.1 项下方法对干姜进行定性鉴别,选择 6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚及 8-姜烯酚 5 个特征成分作为候选化合物。利用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索化合物,并下载其 2D 结构式用于靶点预测。

2.2.2 数据库与软件

中药系统药理学数据库与分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>), PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>), STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>), Cytoscape 3.9.1 软件。

2.2.3 中药靶点预测

由 TCMSP 数据库、PubChem 数据库、SwissTargetPrediction 数据库查找 5 个成分作用靶点,且使用 TCMSP 药理学数据库时以药物口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为临床筛选药物标准^[6];通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将预测出靶点名转换为基因名,将

各数据库筛选靶点合并删除重复值,结果显示得到相关成分靶点 261 种。

2.2.4 蛋白质与蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络分析

将 261 种相关成分靶点上传至 STRING 数据库,“Homo sapiens”作为物种筛选条件,置信度蛋白交互参数评分值 >0.9 ,保存为 tsv 格式文件;将得到的 tsv 文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行拓扑特征分析,见 OSID 科学数据与内容附图 1。将连接度 (degree) 大于 2 倍中位数值作为筛选条件,结果显示共得到 35 个核心靶点,排名前 10 靶点基因分别为 *SRC*、*STAT3*、*PIK3CA*、*HSP90AA1*、*TP53*、*PTK2*、*MAPK3*、*JAK2*、*LYN*、*PLCG1*,可能是干姜关键靶点。

2.2.5 核心靶点 GO 功能富集与 KEGG 信号通路分析

(1) 基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析:将 35 个核心靶点通过使用 DAVID 数据库进行分析,筛选条件设置为 $P<0.05$ 、 $R_{FDR}<0.05$,统计显示共获得 174 个条目。123 个生物过程 (biological process, BP) 主要富集在信号传导、肽基酪氨酸磷酸化、凋亡过程的负调控、蛋白质磷酸化等;20 个细胞组成 (cellular component, CC) 富集于细胞质、细胞核、核质等区域;31 个分子功能 (molecular function, MF) 主要富集在蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白激酶活性、蛋白质结合等,见 OSID 科学数据与内容附图 2。

(2) 京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路分析:将 35 个核心靶点导入 DAVID 数据库进行分析。结果显示共得到 137 条信号通路,通路主要包含癌症通路、前列腺癌、ErbB 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等,其中前 20 条通路见 OSID 科学数据与内容附图 3。

2.2.6 成分-靶点-通路分析

将上述得到的 5 个活性成分、35 个关键靶点、20 条通路导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行分析,见 OSID 科学数据与内容附图 4。以成分、靶点和信号通路的 degree 为参考,结果显示 6-姜酚 (degree 值=14) 相较于其他 4 个化合物有较高 degree,表明 6-姜酚可能是干姜的重要活性成分,*PIK3CA*、*MAPK3*、*AKT3*、*SRC* 和 *HSP90AA1* 可能是干姜活性成分作用于肿瘤、神经活性配体等信号通路潜在的关键作用靶点。

2.3 分子对接分析

以 6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚及 8-姜烯酚为配体,核心靶点蛋白 *SRC*、*HSP90AA1* 和 *PIK3CA* 为受体,将获得 5 个关键成分分别与核心靶点蛋白 *SRC*、*HSP90AA1* 和 *PIK3CA* 进行分子对接,见表 2。成分与靶点结合力较好是以对接结合能小于 -20.9 kJ/mol 为依据^[7]。结果表明,*HSP90AA1* 与 6-姜酚的 1 个氨基酸残基 (GLN-23) 相互作用 (图 3(a))、与 8-姜酚的 4 个氨基酸残基 (ASN-51、PHE-138、GLY-135、50Q-1225) 有相互作用 (图 3(b));*PIK3CA* 与 10-姜酚的 2 个氨基酸残基 (TYR-63、TYR-26) 相互作用 (图 3(c))。

表 2 靶点与成分对接结合能

Table 2 Target and component docking combined energy

靶点	PDB ID	结合自由能/(kJ·mol ⁻¹)				
		6-姜酚	8-姜酚	10-姜酚	6-姜烯酚	8-姜烯酚
SRC	104A	-23.263	-22.092	-22.552	-21.255	-21.631
HSP90AA1	4BQG	-25.815	-25.230	-24.518	-25.020	-21.004
PIK3CA	7LIC	-24.142	-21.129	-25.313	-23.681	-22.635

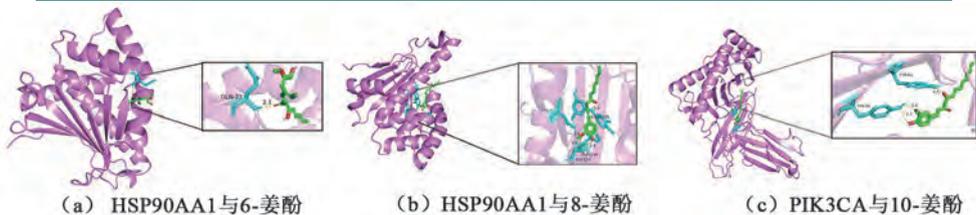


图 3 干姜关键活性成分与核心靶点分子对接图

Fig.3 Docking diagram of key active components and core target molecules of Zingiberis Rhizoma

3 讨论与结论

中药成分复杂,具有多成分、多靶点的特点,因此要从多方面研究其作用机制^[8]。利用现代分析测试技术的指纹图谱,可以较好体现中药有效成分的复杂性与相关性;网络药理学通过对成分靶点进行分析并筛选其关键靶点及通路,能够为更有针对性的中药研究提供依据;Q-Marker 的提出,明确了质量标准和控制方法,可以解决在中药有效性基础上中药质量评估问题^[9-11]。

本研究通过对干姜化学成分进行表征,利用超高效液相色谱法建立干姜饮片指纹图谱,选择干姜主要成分 6-姜酚作为参照峰。对 10 批干姜饮片进行相似度分析结果显示,共检出 17 个共有峰,并对其中 5 个色谱峰(6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜烯酚)进行指认,且 10 批干姜饮片指纹图谱相似度均大于 0.98 (中位数),表明不同批次干姜饮片化学成分具有一致性,可作为干姜饮片质量控制鉴别依据。

利用网络药理学方法对指认出的 5 个干姜成分进行有效成分筛选与靶点预测,通过 Cytoscape 3.9.1 软件对 PPI 网络中靶点进行拓扑特征分析,以 degree 值为参考,发现靶点非受体型酪氨酸激酶 SRC (degree 值 = 98)、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚单位 δ 异构体 PIK3CA (degree 值 = 72)、热休克蛋白 90 α -HSP90AA1 (degree 值 = 68)、肿瘤蛋白 p53-TP53 (degree 值 = 22)、磷酸化蛋白激酶 3-AKT3 (degree 值 = 68) 的连接度较高,可能是干姜发挥药效作用的关键靶点。通过成分-靶点-通路网络图分析显示除肿瘤信号通路 (degree 值 = 24) 的连接度较大,PI3K-Akt 信号通路 (degree 值 = 20) 可能是干姜发挥作用的关键信号通路。

现代药理研究表明干姜具有抗肿瘤、抗炎、保护胃黏膜和抗溃疡等作用,SRC、PIK3CA、HSP90AA1、TP53 和 MAPK3 等关键靶点在肿瘤发生中起着重要作用^[12],经研究发现 SRC 在肿瘤细胞的增值、迁移和血管生成等多种信号传导途径中发挥重要作用^[13];PIK3CA 是 EGFR 信号通路下游的一个重要癌基因,对细胞增殖、转移和凋亡等影响具有重要作用^[14-15];HSP90AA1 是调节细胞凋亡关键因子^[16];TP53 基因作为重要肿瘤抑制因子具有 DNA 损伤后阻止或消除细胞的能力及对异常癌基因阻止增殖的作用^[17];MAPK3 基因具有调节细胞多种功能,既可以抑制肿瘤也能促进肿瘤发展的作用^[18]。SRC、PIK3CA 和 HSP90AA1 等关键靶点作用于 PI3K-Akt 信号通路、癌症通路等关键信号通路发挥治疗作用。6-姜酚、8-姜酚和 10-姜酚通过 PI3K-Akt 信号通路以达到抗肝癌的特点^[19],抑制细胞增殖、促进细胞凋亡和抑制迁移等为主要表现;8-姜酚通过激活 PI3K/AKT 和 mTOR 信号通路,减少自噬小体形成,以抑制过度自噬,最终抑制心肌细胞凋亡^[20];PI3K-Akt 信号通路和 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药通路被认为是姜治疗结肠癌的重要途径^[21];6-姜烯酚可致使 SW480 细胞增殖周期阻断在 G2/M 期,并呈浓度依赖性地促进 SW480 凋亡,进而抑制细胞增殖,而且增强 APC 表达^[22];冯悦等^[23]研究发现 8-姜烯酚可以通过 ROS-Vegf 信号通路发挥抑制血管生成的作用。表明干姜 Q-Marker 的选取符合其药理药效特点。利用分子对接技术研究受体与配体之间的结合模式,将 SRC、HSP90AA1 和 PIK3CA 3 个关键靶点与 6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚及 8-姜烯酚 5 个有效活性成分进行对接,结果显示结合能均小于 -20.9 kJ/mol,表明干姜核心活性成分与关键靶点结合较稳定,潜在 Q-Marker 有较好的生物活性,5 种成分适合作为干姜 Q-Marker 成分。

综上所述,本研究结合指纹图谱和网络药理学方法,从化学可测性方面对干姜主要成分进行分析,通过筛选得出靶点、通路与干姜抗肿瘤、抗炎等药理作用相契合,初步预测 6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚和 8-姜烯酚为干姜潜在的 Q-Marker。进一步完善干姜质量控制体系,提高质量控制水平,可以为后期进一步研究干姜药效及作用机制提供参考依据。

参考文献:

- [1] 孙凤娇,李振麟,钱士辉,等. 干姜化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2015, 34(3): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9690.2015.03.009.

- [2]刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设[J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.001.
- [3]阳长明, 杨平, 刘乐环, 等. 中药质量标志物(Q-Marker)研究进展及对中药质量研究的思考[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2519-2526. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.002.
- [4]刘静, 李春霞, 何巧玉, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的黄芩质量标志物预测研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1041-1046. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.08.001.
- [5]李晴, 朱香梅, 石雨荷, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的白术质量标志物预测分析[J]. 中国药事, 2022, 36(4): 404-416. DOI: 10.16153/j.1002-7777.2022.04.006.
- [6]ZHANG Z, LI J W, ZENG P H, et al. Datamining and systems pharmacology to elucidate effectiveness and mechanisms of Chinese medicine in treating primary liver cancer[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2022, 28(7): 636-643. DOI: 10.1007/s11655-021-3449-8.
- [7]柯昌虎, 潘长江, 严慧, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨蛇床子治疗乳腺癌的作用机制[J]. 山东科学, 2022, 35(6): 50-57. DOI: 10.3976/j.issn.1002-4026.2022.06.007.
- [8]薛蓉, 张倩, 陈鹏, 等. 中药饮片质量标志物(Q-Marker)研究策略[J]. 中草药, 2022, 53(5): 1285-1293. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.001.
- [9]张畅然. 指纹图谱在中药质量控制中的应用探讨[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(6): 124-125. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2022.06.069.
- [10]毛丽斯, 朱晓红. 网络药理学在中药领域的应用进展[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(13): 98-102. DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2021.13.040.
- [11]WANG Y L, CUI T, LI Y Z, et al. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology[J]. Chinese Herbal Medicines, 2019, 11(4): 349-356. DOI: 10.1016/j.chmed.2019.08.003.
- [12]亓雪, 张颖颖. 干姜的化学、药理研究进展[J]. 山东化工, 2018, 47(14): 41-42. DOI: 10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2018.14.014.
- [13]MARTELLUCCI S, CLEMENTI L, SABETTA S, et al. Srcfamily kinases as therapeutic targets in advanced solid tumors: What we have learned so far[J]. Cancers, 2020, 12(6): 1448. DOI: 10.3390/cancers12061448.
- [14]VOUTSADAKIS I A. The landscape of PIK3CA mutations in colorectal cancer[J]. Clinical Colorectal Cancer, 2021, 20(3): 201-215. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.02.003.
- [15]王兆邦, 梁秋亭, 冯家华. 肺癌合并肺部感染患者 PIK3CA 蛋白表达、血常规指标和凝血指标的变化及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(15): 1919-1922. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.15.004.
- [16]SHI W, XU G, ZHAN X Y, et al. Carnosol inhibits inflammasome activation by directly targeting HSP90 to treat inflammasome-mediated diseases[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11: 252. DOI: 10.1038/s41419-020-2460-x.
- [17]KASTENHUBER E R, LOWE S W. Putting p53 in context[J]. Cell, 2017, 170(6): 1062-1078. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.028.
- [18]崔琳, 张燕丽, 文泽馨, 等. 丝裂原活化蛋白激酶在治疗肿瘤中的研究进展[J]. 西藏医药, 2019, 40(6): 19-21.
- [19]苏敏. 基于网络药理学研究姜酚治疗肝癌的体外作用及其机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [20]XUE Y C, ZHANG M Q, LIU M M, et al. 8-gingerol ameliorates myocardial fibrosis by attenuating reactive oxygen species, apoptosis, and autophagy via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 711701. DOI: 10.3389/fphar.2021.711701.
- [21]ZHANG M M, WANG D, LU F, et al. Identification of the active substances and mechanisms of ginger for the treatment of colon cancer based on network pharmacology and molecular docking[J]. BioData Mining, 2021, 14(1): 1. DOI: 10.1186/s13040-020-00232-9.
- [22]王宇锋, 杨春, 陈超, 等. 6-姜烯酚诱导 SW480 凋亡及对 APC 基因表达的影响[J]. 现代食品科技, 2018, 34(2): 14-19. DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.2.003.
- [23]冯悦, 潘焯灿, 孟瑞媛, 等. 基于斑马鱼模型的 8-姜烯酚抗血管作用研究[J]. 农产品质量与安全, 2022(4): 5-11.