·创新思维与技术前沿·

GEO 基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探讨“仙鹤草－莪术”治疗早期胃癌的分子机制*

任小军[1]，张曼玲[2]，赵慧慧[1]，时昭红[2]

1. 湖北中医药大学，湖北 武汉 430000；2. 湖北中医药大学附属武汉市中西医结合医院，湖北 武汉 430000

摘要：目的：通过 GEO 基因芯片分析结合网络药理学及分子对接的方法探讨“仙鹤草－莪术”药对治疗早期胃癌的作用机制。方法：通过 GEO 数据库获取早期胃癌的芯片数据，应用 R 语言筛选差异表达基因。通过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）检索仙鹤草、莪术的活性成分与靶点。将“仙鹤草－莪术”与早期胃癌的靶点取交集，得到两者的交集靶点。通过 STRING 12.0 数据库构建蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络。借助 Cytoscape 3.10.1 软件进行可视化处理，利用 CytoHubba 插件筛选核心靶点。利用 R 软件进行基因本体（Gene Ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析。最后，使用 AutoDock Vina 软件对活性成分与核心靶点进行分子对接。结果：早期胃癌的差异表达基因 1 706 个，“仙鹤草－莪术”的靶点 329 个，两者的交集靶点 161 个。“仙鹤草－莪术”的活性成分 8 个，包括儿茶素、鞣花酸、山柰酚、木犀草素、常春藤素等。核心靶点包括肿瘤蛋白 p53（tumor protein 53，TP53）、蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT1）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）等。GO 分析主要涉及对活性氧的反应、对氧化应激的反应、BCL2 家族蛋白复合物等。KEGG 通路主要涉及 PI3K－AKT 信号通路、TNF 信号通路、IL－17 信号通路等。分子对接显示，结合能均 $<6\ kal \cdot mol^{-1}$。结论：“仙鹤草－莪术”药对可能通过木犀草素、常春藤素等成分，调节 PI3K/AKT、IL－17 等信号通路，作用于 AKT1、EGFR、IL－6 等靶点，从而发挥防治早期胃癌的作用。

关键词：“仙鹤草－莪术”药对；早期胃癌；GEO 基因芯片；网络药理学；分子对接
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.06.187
中图分类号：R273　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2025）06－1163－08

Molecular Mechanism of "Xianhecao－Ezhu" in Treatment of Early－stage Gastric Cancer by GEO Gene Chip Analysis，Network Pharmacology and Molecular Docking

REN Xiaojun[1]，ZHANG Manling[2]，ZHAO Huihui[1]，SHI Zhaohong[2]

1. Hubei University of Chinese Medicine，Wuhan Hubei China 430000；2. Wuhan Integrative Medicine Hospital Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine，Wuhan Hubei China 430000

Abstract：Objective：To explore the mechanism of action of "Xianhecao－Ezhu（Hairyvein agrimony－Curcuma zedoary）" drug pair in the treatment of early gastric cancer through GEO gene chip analysis combined with network pharmacology and molecular docking. Method：Obtain chip data of early gastric cancer from GEO database and screen differentially expressed genes using R language. Retrieve the active ingredients and targets of Xianhecao and Curcuma zedoaria through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharma-

* **基金项目**：国家重点研发计划项目（2017YFC1700601）；武汉市卫生健康委员会青年项目（WZ22Q28）；武汉市卫生健康委员会重点项目（WZ20A07）

cology Database and Analysis Platform (TCMSP). Take the intersection of "Xianhecao – Ezhu (Hairyvein agrimony – Curcuma zedoary)" and the target of early gastric cancer to obtain the intersection target of the two. Construct a protein – protein interaction (PPI) network using STRING 12.0 database. Visualize using Cytoscape 3.10.1 software and screen core targets using CytoHubba plugin. Perform Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis using R software. Finally, AutoDock vina software was used to perform molecular docking between the active ingredient and the core target. Result: There were 1 706 differentially expressed genes in early gastric cancer, 329 targets of "Xianhecao – Ezhu (Hairyvein agrimony – Curcuma zedoary)", and 161 intersecting targets of the two. There are 8 active ingredients in "Xianhecao – Ezhu (Hairyvein agrimony – Curcuma zedoary)", including catechins, tannic acid, kaempferol, luteolin, ivy extract, etc. The core targets include tumor protein 53 (TP53), protein kinase B (AKT1), interleukin – 6 (IL – 6), epidermal growth factor receptor (EGFR), etc. GO analysis mainly involves reactions to reactive oxygen species, oxidative stress, BCL2 family protein complexes, etc. The KEGG pathway mainly involves the PI3K – AKT signaling pathway, TNF signaling pathway, and IL – 17 signaling pathway. Molecular docking shows that the binding energies are all <6 kal · mol^{-1}. Conclusion: "Xianhecao – Ezhu (Hairyvein agrimony – Curcuma zedoary)" drug pair may regulate signaling pathways such as PI3K/AKT and IL – 17 through components such as luteolin and ivy, and act on targets such as AKT1, EGFR, IL – 6, thereby exerting a preventive and therapeutic effect on early gastric cancer.

Key words: "Xianhecao – Ezhu (Hairyvein agrimony – Curcuma zedoary)" drug pair; gastric cancer in early stage; GEO gene chip; Network pharmacology; molecular docking

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤，研究显示进展期胃癌患者术后 5 年生存率不超过 40%，而早期胃癌患者治疗后 5 年生存率高达 90%[1]。早期胃癌是指癌组织局限于黏膜层或黏膜下层的恶性病变，目前主要采用消化内镜下黏膜切除或黏膜剥离术进行治疗[2]。但是，此类病变常在胃黏膜萎缩的基础上发生，并有多发倾向[3]，单纯依赖手术治疗存在一定的局限性。因此，探索早期胃癌的新疗法是目前医学界的研究热点。

研究发现，胃黏膜“萎缩、发白、变薄”表现与“脾虚证”相符，而早期胃癌“隆起、发红、血管增生”的表现与“血瘀证”类似，因此“脾虚血瘀”是早期胃癌的重要病机之一[4-5]。“仙鹤草 – 莪术”这一经典配伍与“脾虚血瘀”的病机十分契合，许多医家治疗早期胃癌的方剂中均包含此药对。王灿晖教授治疗慢性萎缩性胃炎常用方剂的数据挖掘发现，“仙鹤草 – 莪术”的使用频率大于 65%[6]。实验研究发现，“仙鹤草、莪术”药对从多维度发挥抗癌作用[7]。目前，“仙鹤草 – 莪术”治疗早期胃癌的物质基础及作用机制尚未阐明。

网络药理学是利用系统生物学策略，通过构建“药物 – 疾病 – 靶点”调控网络，从多角度探索分子机制与药理机制的研究方法[8]。该方法与中药多组分、多靶点、多通路的作用特点相契合，因此逐渐成为研究中药作用机制的重要工具[9]。基于此，本研究拟利用生物信息学联合网络药理及分子对接技术探讨“仙鹤草 – 莪术”药对治疗早期胃癌的分子机制。

1　材料与方法

1.1　早期胃癌的差异表达基因分析　在 GEO 数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/）中以“early gastric cancer”为关键词检索与早期胃癌相关的基因表达谱数据，筛选人类慢性胃炎组织样本与早期胃癌样本数目均大于 10 的 GEO 数据芯片，下载基因表达矩阵文件（Matrix）与平台注释文件（Platforms）。将整理后的数据导入 R 软件，利用 Limma 包以 $|\lg FC|>1$、$P<0.05$ 为条件筛选差异表达基因（differentially expressed genes, DEGs），并分别绘制火山图和热图（top 50）。

1.2　“仙鹤草 – 莪术”活性成分及作用靶点筛选　从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）获取仙鹤草和莪术的活性成分，以口服生物利用度（oral bioavailability, OB）≥30%、类药性（drug – likeness, DL）≥0.18 为条件进行筛选。根据筛选所得的活性成分，获得对应的靶点，并利用 UniProt 数据库（https://www.uniprot.org/）查询靶点蛋白对应的基因名称。

1.3　“活性成分 – 靶点”网络构建　将“仙鹤草 – 莪术”的靶点与早期胃癌的 DEGs 取交集，得到两者的交集靶点。然后，查找交集靶点对应的活性成分，并构建“交集靶点”与“活性成分”映射关系文件。利用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“活性成分 – 靶点”网络，并计算节点的中心度（degree centrality, DC），DC 值越大表明该靶点在网络中越重要。

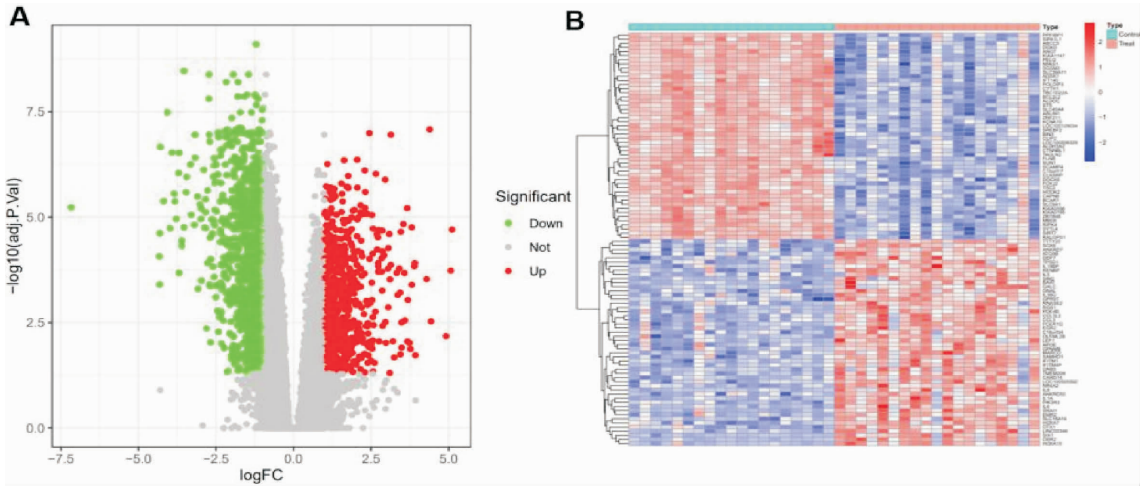
1.4　“仙鹤草－莪术”治疗早期胃癌的核心靶点筛选　通过 STRING 12.0 数据库（https://string－db.org/）构建蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络，物种选择“Homo sapiens”，设置最低相互作用阈值为 0.900，隐藏没有相互联系的节点，并下载 tsv 文件。将 tsv 文件导入 Cytoscape 3.10.1 软件中进行可视化处理，借助 CytoHubba 插件计算各节点的 Degree 值，将排名前 10 位的靶点作为“仙鹤草－莪术”治疗早期胃癌的核心靶点。

1.5　基因本体（Gene Ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析　在 R 语言（Version 4.0.3）安装 Bioconductor 软件包“org. Hs. eg. db”并运行，将交集靶点转换成 entrez ID。然后以 $P<0.05$、$Q<0.05$ 作为过滤条件，进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析。其中，GO 功能分析包括生物过程（biological process，BP）、分子功能（molecular function，MF）、细胞组分（cellular component，CC），最后将结果以条形图的形式输出。

1.6　分子对接验证　从 PubChem 数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）获取配体的 mol2 格式文件，PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）获取受体的 pdb 格式文件。利用 Autodock Tools 1.5.7 软件对配体和受体进行去水、加氢、计算总电荷、设置原子类型等处理，保存为“pdbqt”格式。最后，利用 Autodock－Vina 软件进行分子对接，并选取部分对接结果在 PyMOL 软件中进行可视化处理。

2　结果

2.1　早期胃癌的差异表达基因　早期胃癌的表达谱芯片来自 GEO 数据库，编号为：GSE55696。该芯片数据所采用的平台为 GPL6480 Agilent－014850 Whole Human Genome Microarray 4x44K G4112F，其中包含 19 例慢性胃炎患者的胃黏膜组织标本和 19 例早期胃癌患者的胃黏膜组织标本。经筛选得到早期胃癌的差异表达基因 1 706 个，其中上调基因 740 个，下调基因 996 个，见图 1。



注：A：火山图，红色代表上调基因，绿色代表下调基因；B：热图。

图 1　早期胃癌的差异表达基因分析图

2.2　“仙鹤草－莪术”活性成分及作用靶点　仙鹤草活性成分 5 个，包括鞣花酸、山柰酚、儿茶素、木犀草素、槲皮素；莪术活性成分 3 个，包括常春藤素、温金碱、双去甲氧基姜黄素，见表 1。通过 UniProt 数据库对活性成分所对应靶点进行 Gene Symbol 转换，剔除重复靶点后，共得到 277 个有效靶点。

2.3　“活性成分－靶点”网络　将“仙鹤草－莪术”与早期胃癌的靶点取交集，共得到 161 个交集靶点，见图 2。这些交集靶点对应 6 个活性成分，其中仙鹤草 5 个、莪术 1 个。运用 Cytoscape 软件构建“活性成分－靶点”网络，包括 161 个节点和 271 条边，见图 3。运用网络拓扑结构分析得到各节点 DC 值，结果提示 HSP90AA1、NCOA2、PTGS2 等在网络中发挥较重要的作用。

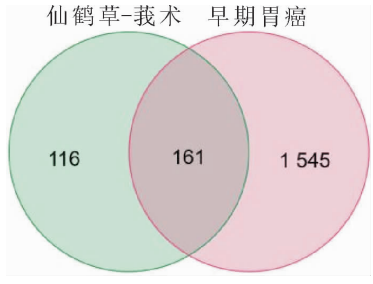
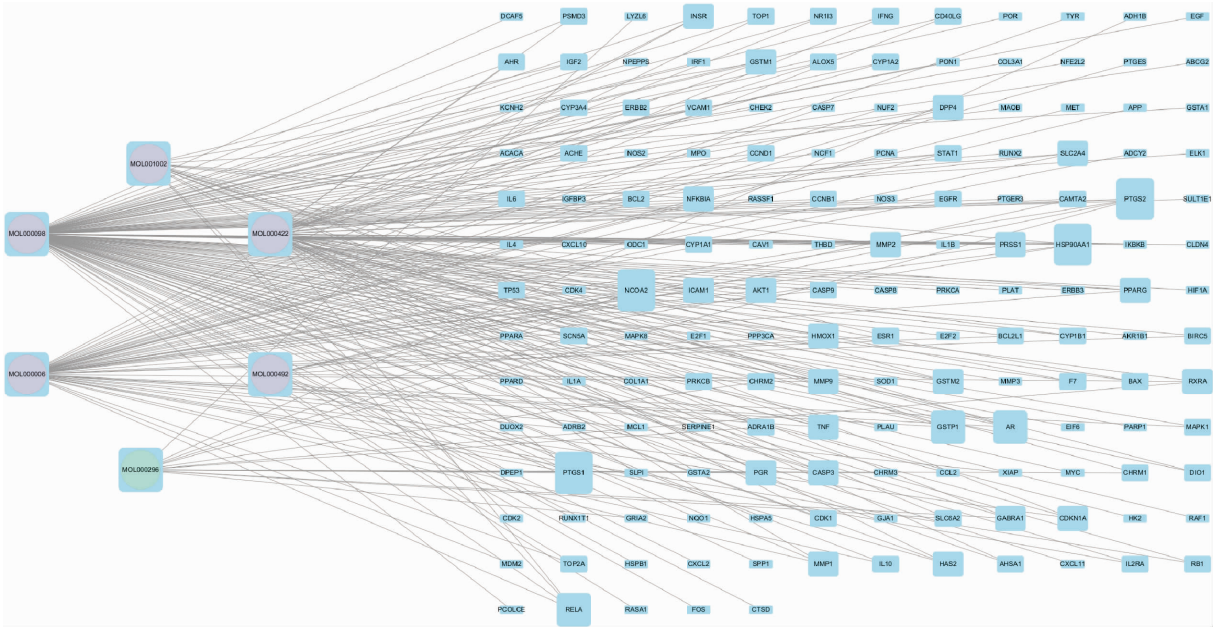


图 2　“仙鹤草－莪术”与早期胃癌交集靶点韦恩图



注：紫色代表仙鹤草的活性成分；绿色代表莪术的活性成分。

图 3　“活性成分－靶点”网络图

表 1　“仙鹤草－莪术”活性成分

MOL ID	活性成分	OB/%	DL	来源
MOL001002	鞣花酸	43.06	0.43	仙鹤草
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	仙鹤草
MOL000492	儿茶素	54.83	0.24	仙鹤草
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25	仙鹤草
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	仙鹤草
MOL000296	常春藤素	36.91	0.75	莪术
MOL000906	温金碱	47.93	0.27	莪术
MOL000940	双去甲氧基姜黄素	77.38	0.26	莪术

2.4　“仙鹤草－莪术”治疗早期胃癌的核心靶点　将交集靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络，包括 161 个节点和 3 077 条边，见图 4。Degree 值排名前 10 位的核心靶点包括肿瘤蛋白 p53（tumor protein 53，TP53）、蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT1）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、白细胞介素－1B（interleukin－1B，IL－1B）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、胱天蛋白酶 3（Caspase－3，CASP3）、B 细胞淋巴瘤－2（B－cell lymphoma－2，BCL2）、MYC、HSP90AA1，见图 5。

2.5　GO 功能富集结果　GO 功能富集分析共获得 2 420 个条目，包括 2 158 个 BP、74 个 CC 及 188 个 MF。其中，BP 主要涉及对异物刺激的反应、对细菌来源分子的反应、对脂多糖的反应、对活性氧的反应、对氧化应激的反应等；CC 主要涉及膜筏、膜微域、细胞周期蛋白激酶全酶复合物、BCL2 家族蛋白复合物等；MF 主要涉及 DNA 与转录因子的结合、与转录共调节因子结合、与泛素样蛋白连接酶结合等，见图 6。

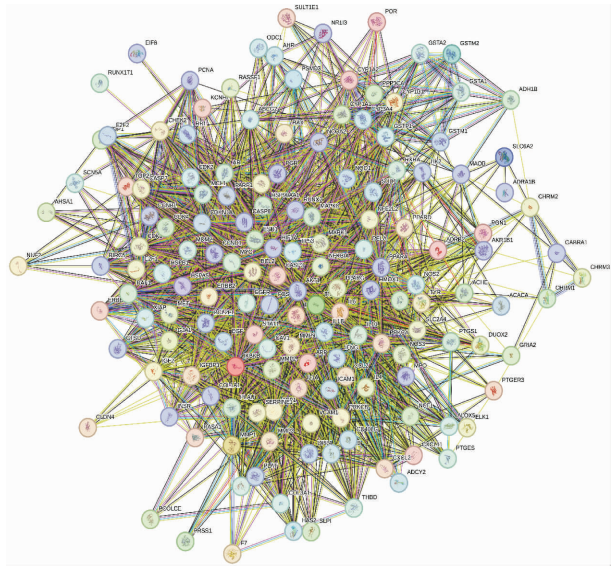


图 4　交集靶点 PPI 网络图

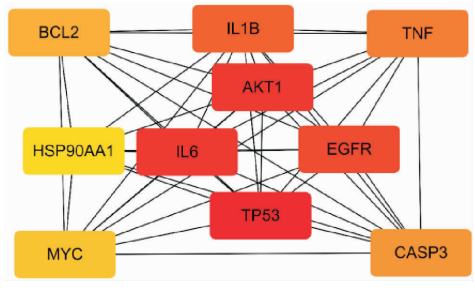


图 5　核心靶点网络图（top 10）



图 6　GO 功能富集分析条形图(top 10)

2.6　KEGG 通路富集结果　KEGG 通路 185 条,主要包括脂质和动脉粥样硬化通路、化学致癌物质受体激活、PI3K－AKT 信号通路、TNF 信号通路、IL－17 信号通路、HIF－1 信号通路等,见图 7。

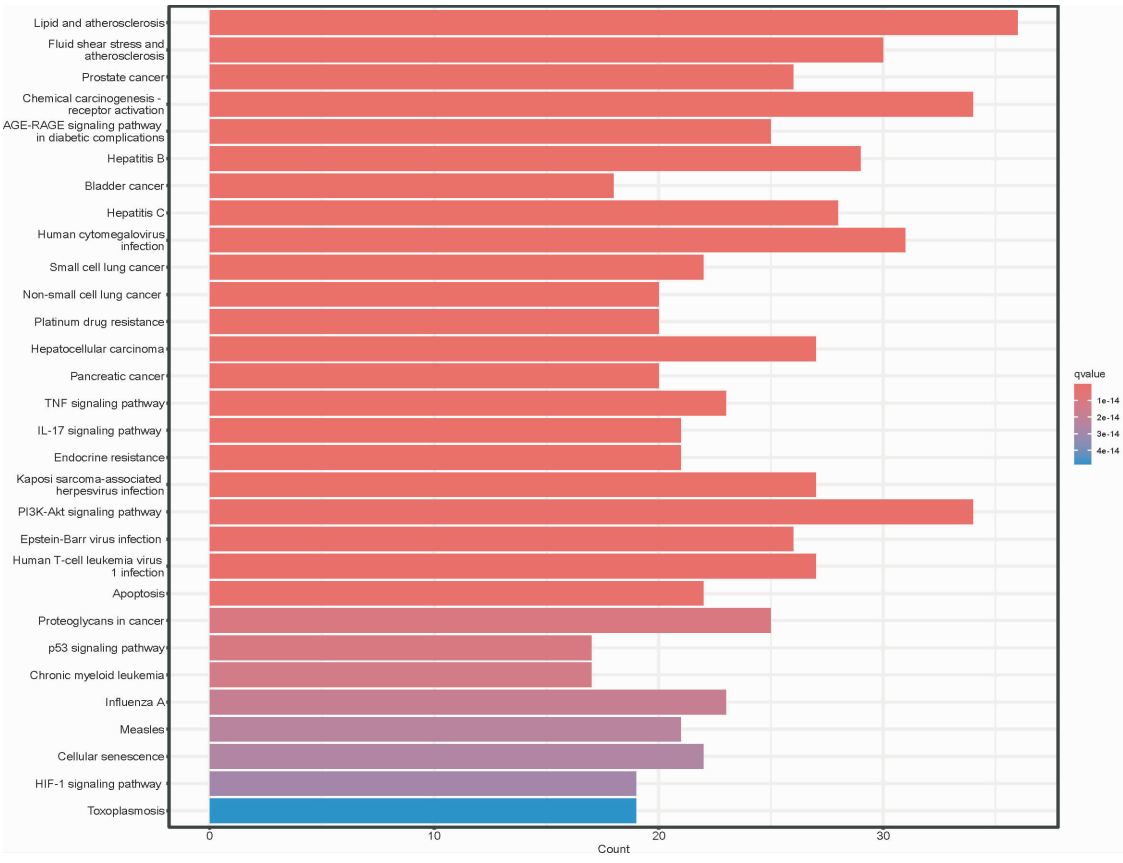


图 7　KEGG 通路富集分析条形图(top 30)

2.7　分子对接　将“仙鹤草－莪术”的 6 个活性成分分别与 PPI 网络中 Degree 值排名前 5 位的核心靶点进行分子对接并计算结合能，其值越小表示活性成分越容易与靶点结合。结合能≤ －5.0 kcal · mol^{-1} (1 cal = 4.4 J) 表明两者之间结合活性较好；≤ －7.0 kcal · mol^{-1} 表明两者之间结合活性很强。对接结果显示，6 个活性成分与 5 个核心靶点具有较强的结合活性，见表 2。利用 PyMol 软件对结合能最低的结果进行可视化处理，见图 8。

表 2　分子对接结合能　(kal · mol^{-1})

活性成分	AKT1	EGFR	IL－1B	IL－6	TP53
儿茶素	－6.7	－6.7	－7.2	－6.5	－8.3
鞣花酸	－6.6	－6.6	－8.6	－6.6	－8.7
常春藤素	－7.3	－7.3	－8.5	－7.6	－8.6
山柰酚	－6.1	－6.0	－7.9	－6.8	－8.0
木犀草素	－6.4	－6.4	－8.1	－7.2	－8.4
槲皮素	－6.2	－6.1	－8.3	－7.0	－8.3

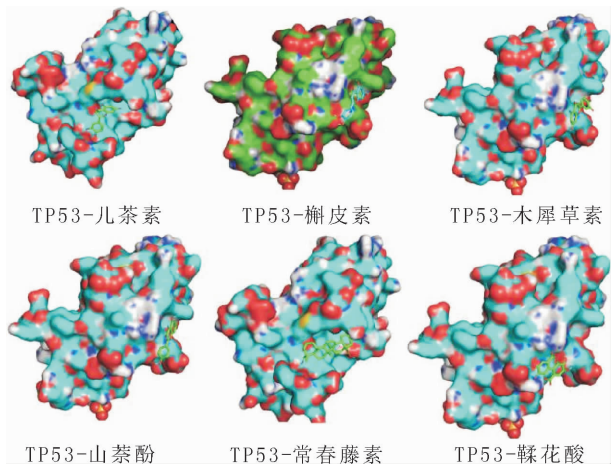


图 8　分子对接示意图

3　讨论

本研究发现，儿茶素、鞣花酸、常春藤素、山柰酚、木犀草素、槲皮素可能是“仙鹤草－莪术”药对治疗早期胃癌的核心成分。儿茶素是一种广泛存在于新鲜茶叶及绿茶中的天然多酚类化合物，对多种恶性肿瘤有抑制作用，且绿茶摄入量与胃癌发生风险呈负相关[10－11]。鞣花酸广泛存在于坚果及药用植物中，具有抗炎、抗氧化、抗癌等多重作用[12－13]，可发挥对肿瘤细胞增殖、凋亡、血管新生等生物过程的调节作用[14]。另外，鞣花酸可通过调节 TP53、PI3K/AKT 等信号通路治疗胃癌[13]。常春藤素是自然界中广泛存在的天然萜类化合物，具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗抑郁等作用[15]。研究显示，常春藤素可作为佐剂增强顺铂和紫杉醇的抗癌活性[16]。山柰酚作为一种黄酮类化合物，具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护心脏、保护神经等生物学作用[17]。山柰酚的抗癌机制主要涉及诱导肿瘤细胞凋亡、细胞周期停滞，激活抑癌基因，抑制血管生成，以及调节 PI3K/AKT、STAT3、AP－1、Nrf2 等多条信号通路[18]。另一项研究显示，山柰酚通过调节 IRE1－JNK－CHOP 通路及抑制 G9a 表达，从而诱导胃癌细胞自噬，发挥对胃癌的治疗作用[19]。木犀草素是一种常见的膳食黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗癌等多种生物学特性[20－21]。研究显示，木犀草素可通过调控 PI3K/AKT、MAPK 等信号通路及 miR－139、miR－34a、miR－422a、miR－107 等信号分子从而治疗胃癌[22]。另外，木犀草素可通过 Cyt c/Caspase 途径增强胃癌细胞 SGC－7901 对奥沙利铂的敏感性[23]。槲皮素的抗癌作用与其调节 PI3K/AKT/mTOR、Wnt/β－catenin、MAPK/ERK1/2 等信号通路，以及诱导细胞凋亡、自噬有关[24－25]。流行病学调查发现，槲皮素的摄入量与非贲门部胃腺癌的发病风险呈负相关，尤其在氧化应激暴露的女性中具有显著的保护作用[26]。

“仙鹤草－莪术”治疗早期胃癌的核心靶点包括 AKT1、EGFR、IL－1B、IL－6、TP53 等。目前研究认为，长期慢性炎症刺激是胃黏膜“炎－癌”转化的核心机制之一。IL－1B、IL－6 作为经典的炎症因子，与早期胃癌的形成关系密切[27]。研究发现，IL－6 在胃癌基质中高表达，且与较差的化疗反应相关[28]。IL－1β 可直接诱导小鼠模型 DNA 甲基化，从而增加胃癌的发病风险[29]。EGFR 是一种由跨膜糖蛋白组成的酪氨酸激酶[30]，具有调节肿瘤细胞生长、增殖及迁移等作用[31]。研究显示，在胃癌病例中有 30% ～60% 存在 EGFR 过度表达，且其高表达与不良预后相关[32]。AKT 是一种丝氨酸－苏氨酸激酶，AKT1 是其中一种亚型[33]，在调节细胞新陈代谢、增殖、生长及细胞死亡等多种生物过程中发挥重要作用[34]。在胃癌中，AKT 可被幽门螺杆菌诱导的炎症激活，从而促进端粒酶活性，使细胞分裂不受控制，推动癌症进程[35]。TP53 是癌症中最常见的突变基因之一[36]，在胃癌中 TP53 的功能缺失可导致细胞出现干细胞特性，并诱导上皮细胞发生上皮间质转化，最终导致胃癌的形成和转移[37]。

KEGG 富集分析显示，“仙鹤草－莪术”治疗早期胃癌主要涉及的通路包括脂质代谢与动脉粥样硬化通路、化学致癌受体的激活、PI3K/AKT 信号通路等。研究显示，脂质代谢重编程是恶性肿瘤的重要

特征之一[38]。脂质既可作为生物膜的结构基础，又可充当信号分子与能量来源分子。新合成的脂质或外源脂质的摄取增加均可促进癌细胞的增长与肿瘤形成[39]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路在胃癌脂质代谢重编程过程中扮演重要角色[40]。SREBP1、SREBP2 是脂质代谢过程中关键的转录因子[41]。研究显示，mTORC1 和 mTORC2 均可刺激 SREBP1 的表达与蛋白水解。mTORC2 有促进 SREBP1 下游效应因子 AKT 表达的作用[42]，同时防止癌细胞中 SREBP1 降解[43]。幽门螺杆菌、亚硝酸盐等外界刺激均可激活 PI3K/AKT 信号通路，从而诱导上皮细胞异常增殖、分化，并介导炎症反应、血管生成等生物学过程，最终导致肿瘤形成[44]。

综上所述，“仙鹤草－莪术”药对可能通过木犀草素、常春藤素等成分，调节脂代谢、PI3K/AKT、IL－17 等信号通路，作用于 AKT1、EGFR、IL－6 等靶点，从而发挥防治早期胃癌的作用。本研究表明，“仙鹤草－莪术”药对可通过多组分、多靶点、多通路防治早期胃癌，为临床应用与基础研究提供参考。今后，本团队将从细胞和动物模型进一步验证“仙鹤草－莪术”药对治疗早期胃癌的分子机制。

参考文献：

[1]李延青. 胃癌的早期诊断[J]. 中华消化杂志，2011，31(8)：573－574.
[2]MACHLOWSKA J，BAJ J，SITARZ M，et al. Gastric cancer：Epidemiology，risk factors，classification，genomic characteristics and treatment strategies[J]. Int J Mol Sci，2020，21(11)：4012.
[3]李慧，令狐恩强，李隆松. 同时性多发性早期胃癌相关危险因素的临床研究[J]. 中华消化内镜杂志，2021，38(5)：368－372.
[4]张晴晴，吴迪，王奕晨. 中医药治疗胃癌前病变临床随机对照试验二十年文献质量评价[J]. 浙江大学学报：医学版，2023，52(5)：636－45.
[5]李中玉，王萍，温艳东. 胃癌前病变脾虚血瘀证诊断量表的研制及验证[J]. 中医学报，2023，38(9)：1912－1917.
[6]陈莹莹. 王灿晖教授辨治慢性萎缩性胃炎经验的数据挖掘研究[D]. 南京：南京中医药大学，2017.
[7]张美英. 夏枯草、莪术、仙鹤草配伍抗肿瘤理论与实验研究[D]. 济南：山东中医药大学，2004.
[8]HAO D C，XIAO P G. Network pharmacology：a Rosetta stone for traditional Chinese medicine[J]. Drug Dev Res，2014，75(5)：299－312.
[9]王凤雪. 网络药理学方法在中药研究中的应用与拓展[D]. 北京：北京协和医学院，2022.
[10]FARHAN M. Green tea catechins：nature′s way of preventing and treating cancer[J]. Int J Mol Sci，2022，23(18)：10713.
[11]KANG H，RHA S Y，OH K W，et al. Green tea consumption and stomach cancer risk：a meta－analysis[J]. Epidemiol Health，2010，32：e2010001.
[12]ZHANG H M，ZHAO L，LI H，et al. Research progress on the anticarcinogenic actions and mechanisms of ellagic acid[J]. Cancer Biol Med，2014，11(2)：92－100.
[13]LIU Z Y，HUANG H L，YU Y，et al. Exploring the mechanism of ellagic acid against gastric cancer based on bioinformatics analysis and network pharmacology[J]. J Cell Mol Med，2023，27(23)：3878－3896.
[14]CIZMARIKOVA M，MICHALKOVA R，MIROSSAY L，et al. Ellagic acid and cancer hallmarks：insights from experimental evidence[J]. Biomolecules，2023，13(11)：1653.
[15]XIE W B，FANG X H，LI H X，et al. Advances in the anti－tumor potential of hederagenin and its analogs[J]. Eur J Pharmacol，2023，959：176073.
[16]WANG K，LIU X D，LIU Q M，et al. Hederagenin potentiated cisplatin－ and paclitaxel－mediated cytotoxicity by impairing autophagy in lung cancer cells[J]. Cell Death Dis，2020，11(8)：611.
[17]IMRAN M，SALEHI B，SHARIFI－RAD J，et al. Kaempferol：a key emphasis to its anticancer potential[J]. Molecules，2019，24(12)：2277.
[18]ALMATROUDI A，ALLEMAILEM K S，ALWANIAN W M，et al. Effects and mechanisms of kaempferol in the management of cancers through modulation of inflammation and signal transduction pathways[J]. Int J Mol Sci，2023，24(10)：8630.
[19]KIM T W，LEE S Y，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.
[20]CETINKAYA M，BARAN Y. Therapeutic potential of luteolin on cancer[J]. Vaccines (Basel)，2023，11(3)：554.
[21]PRASHER P，SHARMA M，SINGH S K，et al. Luteolin：a flavonoid with a multifaceted anticancer potential[J]. Cancer Cell Int，2022，22(1)：386.
[22]PU Y S，ZHANG T，WANG J H，et al. Luteolin exerts an anticancer effect on gastric cancer cells through multiple signaling pathways and regulating miRNAs[J]. J Cancer，2018，9(20)：3669－3675.
[23]REN L Q，LI Q，ZHANG Y. Luteolin suppresses the proliferation of gastric cancer cells and acts in synergy with oxaliplatin[J]. Biomed Res Int，2020，2020：9396512.
[24]REYES－FARIAS M，CARRASCO－POZO C. The anti－

cancer effect of quercetin: molecular implications in cancer metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3177.
[25] SHAHBAZ M, NAEEM H, MOMAL U, et al. Anticancer and apoptosis inducing potential of quercetin against a wide range of human malignancies[J]. Int J Food Prop, 2023, 26(1): 2590 – 2626.
[26] EKSTROM A M, SERAFINI M, NYREN O, et al. Dietary quercetin intake and risk of gastric cancer: results from a population – based study in Sweden[J]. Ann Oncol, 2011, 22(2): 438 – 443.
[27] 王冬青, 丁西平, 殷实. 促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(1): 39 – 45.
[28] HAM I H, OH H J, JIN H, et al. Targeting interleukin – 6 as a strategy to overcome stroma – induced resistance to chemotherapy in gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 68.
[29] HUANG F Y, CHAN A O, RASHID A, et al. Interleukin – 1β increases the risk of gastric cancer through induction of aberrant DNA methylation in a mouse model[J]. Oncol Lett, 2016, 11(4): 2919 – 2924.
[30] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE – 059 trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5): e180013.
[31] ARIENTI C, PIGNATTA S, TESEI A. Epidermal growth factor receptor family and its role in gastric cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1308.
[32] 宋锦添, 杨建伟, 许春伟. 胃癌分子分型及免疫靶向治疗[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(2): 435 – 442.
[33] SOMANATH P R, RAZORENOVA O V, CHEN J H, et al. Akt1 in endothelial cell and angiogenesis[J]. Cell Cycle, 2006, 5(5): 512 – 518.
[34] ALWHAIBI A, VERMA A, ADIL M S, et al. The unconventional role of Akt1 in the advanced cancers and in diabetes – promoted carcinogenesis[J]. Pharmacol Res, 2019, 145: 104270.
[35] SASAKI T, YAMASHITA Y, KUNIYASU H. AKT plays a crucial role in gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2015, 10(2): 607 – 611.
[36] CHEN X H, ZHANG T T, SU W, et al. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11): 974.
[37] OHTSUKA J, OSHIMA H, EZAWA I, et al. Functional loss of p53 cooperates with the in vivo microenvironment to promote malignant progression of gastric cancers[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2291.
[38] BELORIBI – DJEFAFLIA S, VASSEUR S, GUILLAUMOND F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells[J]. Oncogenesis, 2016, 5(1): e189.
[39] CUI M Y, YI X, ZHU D X, et al. The role of lipid metabolism in gastric cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 916661.
[40] HE Y, SUN M M, ZHANG G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 425.
[41] SHIMANO H, SATO R. SREBP – regulated lipid metabolism: convergent physiology: divergent pathophysiology[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(12): 710 – 730.
[42] GURI Y, COLOMBI M, DAZERT E, et al. mTORC2 promotes tumorigenesis via lipid synthesis[J]. Cancer Cell, 2017, 32(6): 807 – 823.
[43] LI S, OH Y T, YUE P, et al. Inhibition of mTOR complex 2 induces GSK3/FBXW7 – dependent degradation of sterol regulatory element – binding protein 1 (SREBP1) and suppresses lipogenesis in cancer cells[J]. Oncogene, 2016, 35(5): 642 – 650.
[44] PATRAD E, KHALIGHFARD S, AMIRIANI T, et al. Molecular mechanisms underlying the action of carcinogens in gastric cancer with a glimpse into targeted therapy[J]. Cell Oncol (Dordr), 2022, 45(6): 1073 – 1117.

收稿日期: 2024 – 12 – 13
作者简介: 任小军(1993 –), 男, 四川达州人, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治脾胃病。
通信作者: 时昭红(1967 –), 女, 湖北武汉人, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士后合作导师, 研究方向: 中医药防治脾胃病。E – mail: zhaohshi@126.com
编辑: 刘凯歌