

基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

陈静, 何瑞华, 翁月, 徐熠, 刘静, 黄瑾

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

CHEN Jing, HE Ruihua, WENG Yue, XU Yi, LIU Jing, HUANG Jin

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202401073>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学与分子对接预测鸡骨草特征图谱研究

Prediction of characteristic chromatogram for Abri Herba based on network pharmacology and molecular docking
药学实践与服务. 2024, 42(8): 350-358 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202303048

巴戟天丸组方对A β 损伤成骨细胞的作用及基于网络药理学的机制研究

The roles of Bajitianwan formula on A β -injured osteoblasts and the mechanism based on network pharmacology
药学实践与服务. 2024, 42(7): 285-290, 296 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202305011

山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid
药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202307052

肠道菌群参与糖尿病肾病的机制研究进展

Research progress on the mechanism of gut microbiota participating in diabetes nephropathy
药学实践与服务. 2024, 42(5): 181-184, 197 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312023

基于NLRP1炎症小体探讨百合知母汤抗抑郁的作用机制

Exploration of the antidepressant mechanism of Baihe Zhimu decoction based on NLRP1 inflammasome
药学实践与服务. 2024, 42(8): 325-333 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202401033

胆宁片预处理在糖尿病患者结肠镜检查前的应用效果分析

Effectiveness analysis of Danning tablets in pre-treatment for colonoscopy in diabetes mellitus patients
药学实践与服务. 2024, 42(9): 407-410 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407037



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

陈 静, 何瑞华, 翁 月, 徐 熠, 刘 静, 黄 瑾 (上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药学部, 上海 200437)

[摘要] **目的** 探讨定清片治疗白血病的药理作用机制。**方法** 检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、本草组鉴平台(HERB), 收集定清片的活性成分; 利用 SwissTargetPrediction 数据库预测其作用靶点。利用 GeneCards、OMIM 和 DisGeNET 数据库获取疾病靶点, 将药物与疾病的共有靶点导入 String 网站, 构建共有靶点蛋白相互作用(PPI)网络, 并利用 MCODE 插件筛选核心子网络。利用 DAVID 数据库中对评分最高的子网络 A 基因进行 GO 和 KEGG 富集分析, 构建“成分-靶点-通路”网络; 利用 AutoDock 对定清片的活性成分和核心靶点进行分子对接, 并对其结果进行可视化分析。**结果** 数据库检索共获得定清片活性成分 82 个及其作用靶点 439 个, 白血病相关靶点 1 878 个, 活性成分和疾病的共有靶点 169 个。由度值推测定清片中发挥作用的主要活性成分有槲皮素、木犀草素、山柰酚等, 而 PPI 核心网络表明其治疗白血病的关键靶点主要包括 TP53、MMP9、TNF、AKT1、CASP3 等; 子网络的基因富集分析及“成分-靶点-通路”网络图显示定清片可能通过调节 TNF、IL-17 等信号通路来发挥对白血病的治疗作用。分子对接结果显示活性成分与靶点间有较强的结合活性。**结论** 定清片的活性成分可能通过调控 TP53、AKT1 和 CASP3 等基因参与 TNF、IL-17 等信号通路, 从而发挥对白血病的治疗作用。

[关键词] 定清片; 白血病; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[文章编号] 2097-2024(2024)00-0001-08 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202401073

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

CHEN Jing, HE Ruihua, WENG Yue, XU Yi, LIU Jing, HUANG Jin (Department of Pharmacy, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] **Objective** To explore the material basis and mechanism of the Chinese medicine Dingqing tablets in the treatment of leukemia. **Methods** The potential active ingredients of Dingqing tablets were retrieved through TCMSP and HERB Database and the targets of herbs were screened by Swiss TargetPrediction databases. The treatment targets of leukemia were searched from the GeneCards, OMIM and Disgenet databases. The protein-protein interaction network was used to construct the interactive target regulation function of Dingqing tablets and leukemia by STRING software, and the core subnetworks were filtered by the MCODE plug-in. A component-target pathway network was constructed by GO and KEGG enrichment analysis of the highest scoring sub-network A gene in the DAVID database. Molecular docking of the active components and core targets of Dingqing tablets was performed by AutoDock and the results were visualized. **Results** A total of 82 active ingredients and 439 targets of action of Dingqing tablets, and 1878 leukemia-related targets were obtained through database retrieval, in which 169 common targets of active ingredients and diseases were mapped. Based on the degree values, the main active ingredients were determined as quercetin, luteolin, kaempferol, etc. The PPI core network indicated that the key targets for treating leukemia included TP53, MMP9, TNF, AKT1, CASP3, etc. The gene enrichment analysis of sub-networks and the component-target pathway network diagram showed that Dingqing tablets might exert therapeutic effects on leukemia by regulating signaling pathways such as TNF and IL-17. The molecular docking results showed fairly strong binding activity between the active ingredients and the targets. **Conclusion** The active ingredients of Dingqing tablets may participate in TNF, IL-17, and other signaling pathways by regulating genes such as TP53, AKT1, and CASP3, thereby exerting therapeutic effects on leukemia.

[基金项目] 上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(ZY(2021-2023)-0203-03); 上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12021635)

[作者简介] 陈 静, 硕士研究生, Tel: 18325008274, Email: simonchen1823@163.com

[通信作者] 黄 瑾, 博士, 主任药师, 研究方向: 中药药理、中药临床药学, Email: john70550@163.com

[Key words] Dingqing tablets; leukemia; network pharmacology; molecular docking; mechanism

白血病是一类由造血干细胞恶性增殖引起的以出血、贫血、感染、不同程度的肝、脾、淋巴结肿大等为症状的造血系统恶性肿瘤^[1]。目前,化疗是白血病治疗的重要手段,但复发率高、预后差、易产生耐药性等情况使得其对白血病的治疗效果大打折扣^[2,3]。因此,寻找低毒、高效的治疗药物来提高疗效并降低复发率是治疗白血病的关键^[4,5]。中医古籍中无白血病病名,但据其临床特点,应归属于“急劳”“热劳”“髓劳”“血证”“髓枯”“虚劳”等范畴^[6],由正虚邪实导致形成本虚标实之证。中药有可改善症状、减低化疗后毒副作用等特点,在白血病的治疗方面具有独特优势^[7]。

定清片是上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科黄振翹教授、周永明教授在“扶正祛邪”理论指导下,经多年潜心研究,逐步改良而成的一种治疗白血病的有效制剂,由雄黄、黄芩、人工牛黄、栀子、陈皮、冰片等十二味药组成^[8]。方中诸药配伍,共奏益气养阴、清热解毒之功,使标本得治、虚实共调。定清片在临床使用中取得了很好的疗效,在临床上定清片联合化疗治疗急性髓系白血病患者的西医疗效总有效率为80.0%,中医证候疗效总有效率为93.34%,缓解率66.7%,高于化疗治疗,还可显著改善患者临床症状,减轻化疗引起的常见毒副作用^[9,10]。实验表明,定清片在体外能抑制人白血病 HL-60 细胞增殖,其作用机制可能与影响细胞周期和诱导细胞凋亡相关^[11],但其具体作用机制尚不明晰,需要进一步研究。

本研究利用网络药理学及分子对接技术,探讨定清片治疗白血病的活性成分和作用靶点,以期阐明其可能的作用机制,为定清片用于白血病的临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 定清片活性成分及靶点获取

本研究通过检索 TCMSp 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>),以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ ^[12] 作为筛选条件选出定清片的有效成分及对应的靶点信息。对于 TCMSp 数据库没有的中药,通过 HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>) 筛选成分,在 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中下载有效成分的 2D 结构,并在 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 中输入有效成分的 2D 结构进行检索,以“Probability>0.1”

为条件对靶点进行筛选。最后利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将筛选到的靶点转换为对应的标准基因名。

1.2 白血病靶点获取

在 OMIM (<https://www.omim.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 和 GeneCards (<http://www.genecards.org/>) 数据库,以关键词“Leukemia”进行检索,获取白血病相关疾病靶点,在 Venny2.1 在线平台导入药物与疾病靶点,绘制药物-疾病共有靶点韦恩图,获得定清片治疗白血病的潜在靶点。

1.3 “药物-成分-靶点-疾病靶点”网络构建

将药物、活性成分、疾病靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建“药物-成分-疾病靶点”网络图。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

将共有靶点导入 String 数据库 (<https://cn.string-db.org>),种属选择“homo sapiens”,设置置信度为 0.4,隐藏游离节点,其他参数保持默认设置,输出后将结果导入 Cytoscape 软件构建 PPI 网络,应用 MCODE 插件,识别密集连接的网络特征,进一步筛选核心靶点群落。

1.5 GO 与 KEGG 富集分析

将物种设置为“homo sapiens”,利用 DAVID 数据库 (<https://david-d.ncicrf.gov/>),进行进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。富集结果以 $P < 0.05$ 为标准进行筛选,通过微生信在线软件 (<http://www.Bioinformatics.com.cn/>) 进行数据可视化处理。

1.6 分子对接

用 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载核心靶点的蛋白结构,借助 Pymol 软件去除蛋白的水分子和小分子配体。通过 Pubchem 数据库获取成分的 3D 结构,运用 OpenBabel-3.1.1 软件将小分子结构转换为 mol2 格式。再通过 AutoDock vina 软件对小分子配体和蛋白受体进行预处理并进行分子对接,得到靶点蛋白和化合物对接的最低结合能,运用 Pymol 软件将对接结果进行可视化。

2 结果

2.1 定清片药物成分靶点与白血病靶点网络建立

定清片由 12 味药组成,通过数据库搜集共获得 82 个活性成分及 439 个作用靶点。通过疾病数据库得到白血病相关靶点 1 878 个,将疾病靶点与

活性成分靶点进行交集,绘制韦恩图(图1),得到169个共有靶点。将这169个共有靶点导入Cytoscape中,删除与靶点无交集的孤立成分后绘制“药物-成分-靶点-疾病”网络图(图2),共获得249个节点、712条边。根据网络的拓扑分析,筛选出度值较大的活性成分有槲皮素(97)、桑黄素(78)、山柰酚(75)、木犀草素(61)、川陈皮素(33)、汉黄芩素(20)、和柚皮素(17)等,这些度值较大的化合物可能是定清片治疗白血病的潜在活性成分。

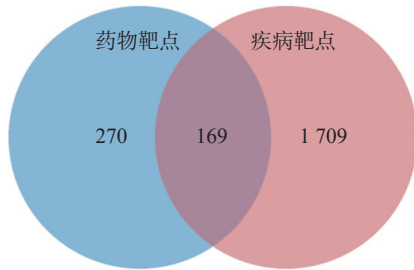


图1 药物-疾病靶点韦恩图

2.2 蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

将169个共有靶点导入STRING数据库,将得到的文件导入Cytoscape软件进行可视化处理

(图3A),获得PPI网络图。通过分析可知网络中共有162个节点(靶点蛋白)、1817条边(蛋白相互作用),颜色由深变浅代表度值由大变小。按照度值大小排名靠前的靶点有TP53、AKT1、CASP3、STAT3、TNF、MYC、EGFR、JUN、BCL2等,选取度值最高的靶点绘制核心靶点PPI网络图(图3B),这些可能是定清片治疗白血病的关键靶点。

为进一步探究靶点间的集落关系,对PPI网络开展MCODE子簇分析,得到评分最高的4个子网络(图4)。其中子网络A包含31个靶点,B含27个,C含7个,D含8个。评分最高的子网络A中包含了31个关键靶点,有FOS、IL2、EGFR、TP53、ICAM1、MAPK3、MAPK14、IFNG、TGFB1、MYC、NFKBIA、HIF1A、CREB1、ESR1、BCL2、TNF、IL10、AKT1、IL6、IL1B、MMP9、CCL2、JUN、CXCL10、PTGS2、IL4、VCAM1、STAT3、IL1A、CASP3、CXCL8。

2.3 GO与KEGG富集分析

为聚焦核心靶点的相互作用,对子网络A中的31个关键靶点进行GO和KEGG通路富集分析,最终得到GO富集条目431条。其中,生物过

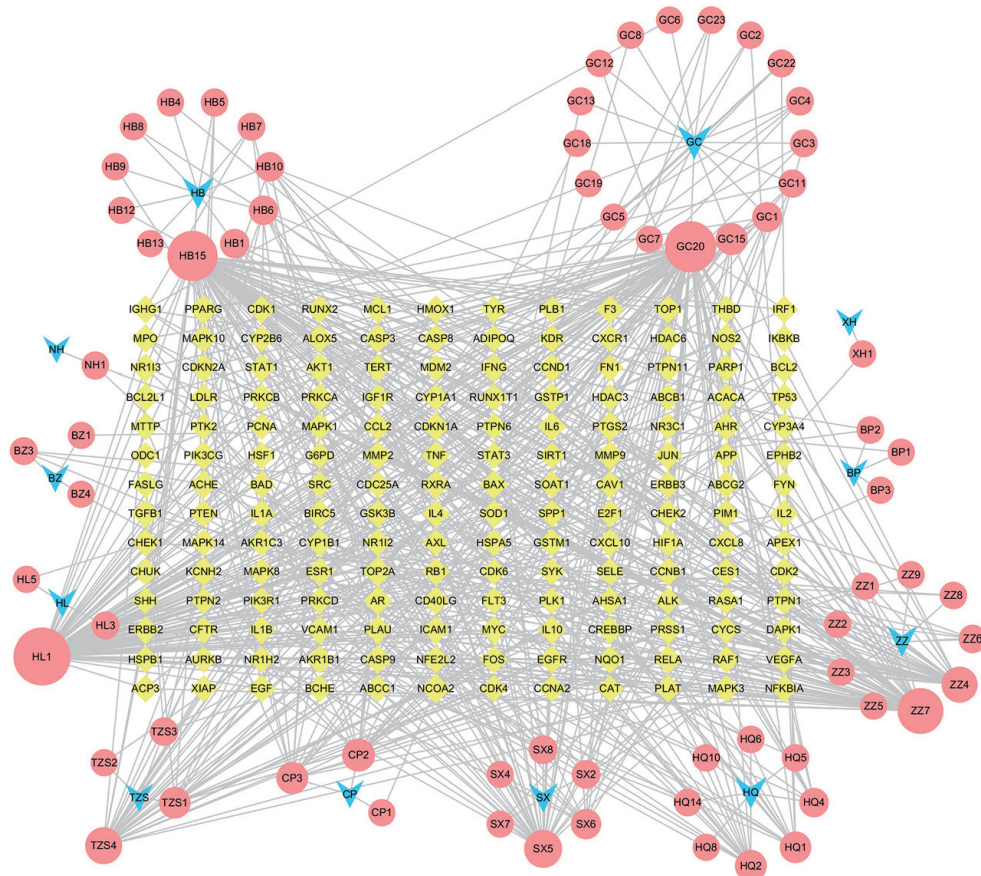


图2 定清片治疗白血病的药物-成分-靶点网络

注:蓝色代表药物,红色代表活性成分,黄色代表共有靶点。

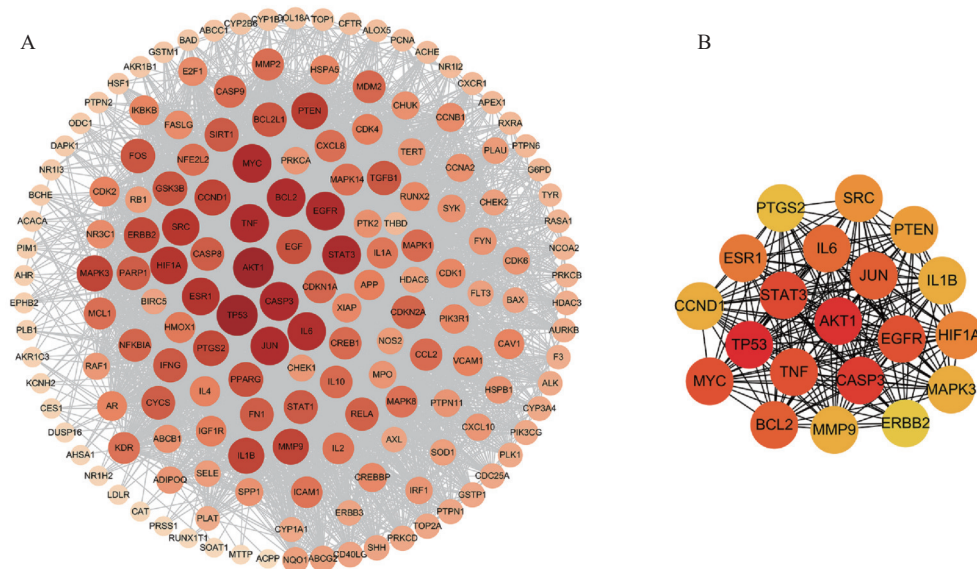


图3 定清片治疗白血病共有靶点的 PPI 网络与核心靶点网络

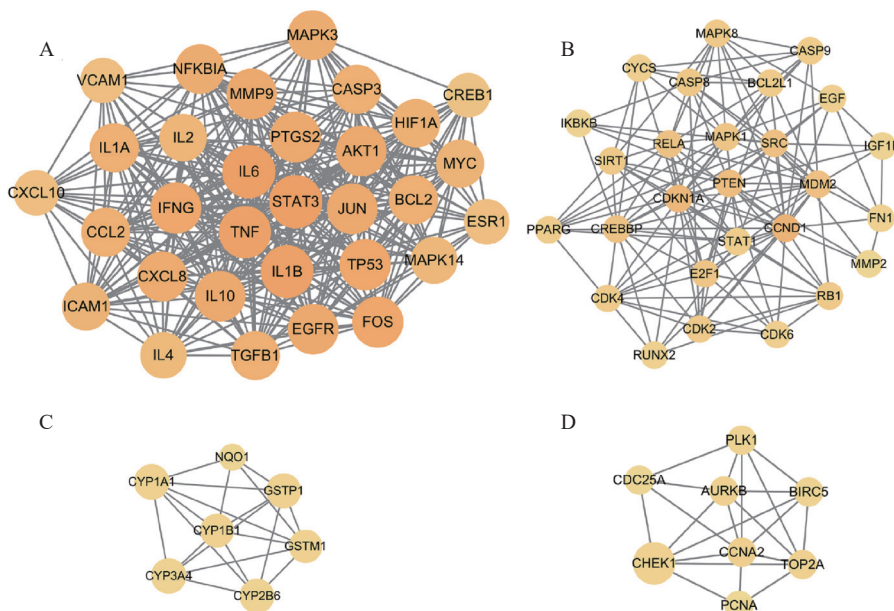


图4 PPI 网络中 4 个关键子网络

程(BP)368条,细胞组成(CC)19条,分子功能(MF)44条。通过GO富集分析发现,BP主要包括RNA聚合酶II启动子转录的正调控、基因表达的正调控、炎症反应、细胞凋亡过程的负调控等;CC主要包括细胞外间隙、转录因子复合物、大分子复合物等;MF主要包括酶的结合、细胞因子活性、相同蛋白质结合等(图5)。KEGG信号通路有138个条目,相关通路主要有TNF信号通路、IL-17信号通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、脂质和动脉粥样硬化和癌症信号通路等(图6)。

为进一步探究其作用机制,以KEGG分析获得的TNF、IL-17信号通路为重点研究对象,探讨

药物、活性成分、核心靶点的关系。通过分析发现,信号通路中包含的核心靶点有7个,分别为AKT1、CASP3、MMP9、TNF、JUN、IL-6、MAPK3。这7个核心靶点与定清片中相关活性成分对应,构建活性成分-关键靶点-通路网络(图7),包括36个节点和75条边。核心靶点对应得到的13个活性成分为:槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、刺槐素、β-谷甾醇、汉黄芩素、吴茱萸次碱、川陈皮素、桑黄素、鞣酐、黄芩素、芒柄花素等。这些成分存在于黄连、太子参、黄芩、黄柏等八味药材中,通过调控核心靶点参与了TNF与IL-17信号通路的调节,可能在定清片治疗白血病的过程中发挥重要作用。

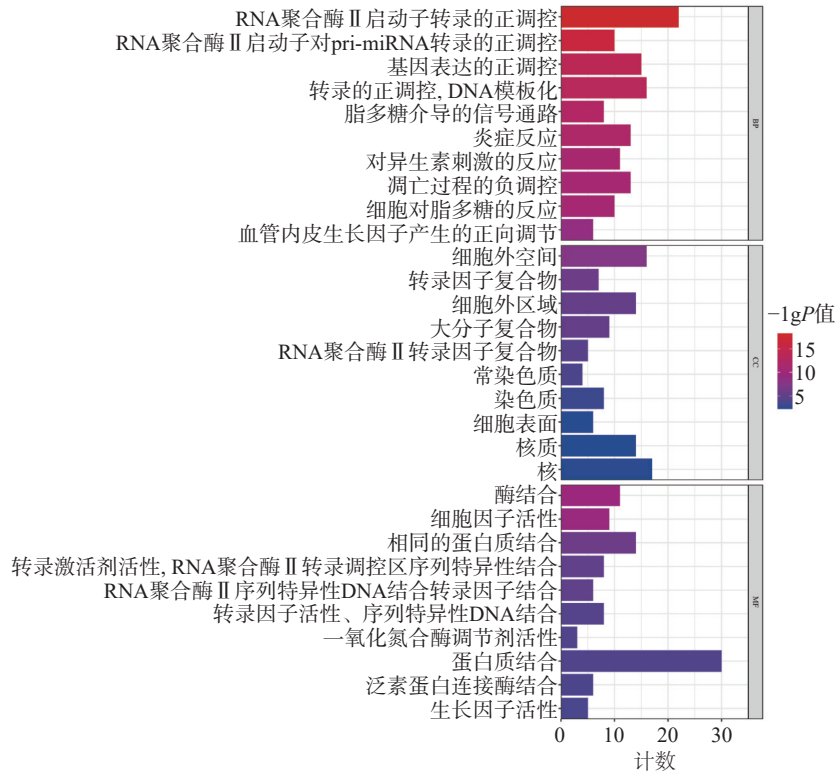


图5 定清片作用靶点的GO富集分析

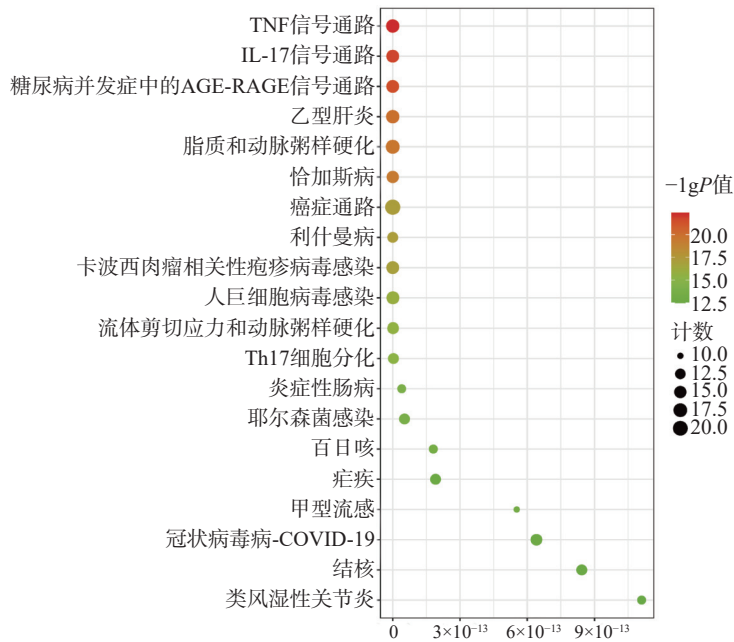


图6 定清片作用靶点的KEGG通路富集分析

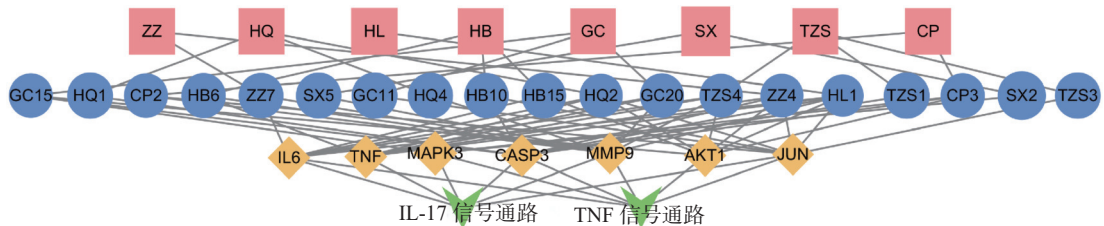


图7 子网络A的药物-成分-靶点-通路图

注: 红色为药物, 蓝色为活性成分, 黄色为靶点, 绿色为通路。

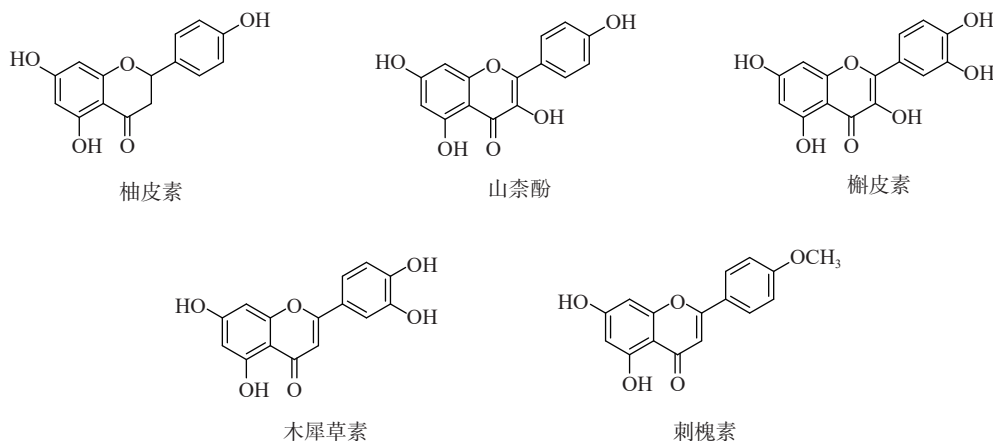


图8 定清片主要活性成分的化学结构式

2.4 分子对接

采用分子对接技术,选择药物-疾病共有靶点和子网络A的“药物-成分-靶点-通路”网络图中节点度值最高的核心靶点蛋白,包括TP53、AKT1以及MMP9、CASP3和TNF,与排名靠前的活性成分槲皮素、山柰酚、木犀草素、刺槐素和柚皮素(图8)进行分子对接分析。化合物与靶点的结合能越低,表明其可能有更好的相互作用。从表1的结合能结果可知,定清片中的活性成分与核心靶点蛋白有一定的相互作用,例如槲皮素,与多个靶点的结合能均小于-20.93 kJ/mol,被认为可能有较好的结合性,其中与AKT1的结合能最低(-41.03 kJ/mol),表明其与AKT1的结合能力最强,槲皮素可能与蛋白上的TYR-272、ASN54、GLN79、THR211残基通过氢键等相互作用(图9A),其他活性成分均与对应的大分子蛋白上的关键残基存在相互作用,对接可视化结果见图9。这些结果提示,定清片中的多种化合物成分与白血病的相关核心靶点有良好的亲和性。

表1 分子对接结果

活性成分	结合能(kJ/mol)				
	MMP9	TNF	TP53	AKT1	CASP3
槲皮素	-24.28	-24.70	-31.40	-41.03	-31.40
刺槐素	-25.96	-27.21	-33.08	-25.96	-29.73
木犀草素	-25.54	-23.86	-30.14	-26.38	-28.47
山柰酚	-25.12	-26.38	-33.91	-27.63	-31.82
柚皮素	-27.63	-26.80	-30.98	-25.96	-30.14

3 讨论

定清片是黄振翘教授和周永明教授通过多年临床实践拟定的经验方,对白血病的疗效得到了普遍认可。其由12味中药组成,每味药物中又有许

多不同的化合物。且其对白血病治疗的作用机制尚未阐明。

白血病的发病机制涉及多种因素,不同的药物治疗针对不同的通路和机制发挥作用^[13]。我们通过网络药理学分析,筛选出可能在定清片防治白血病的作用机制中具有重要作用的五个核心靶点。其中,肿瘤抑制基因TP53是人类癌症中最常见的突变基因之一,也是包括血液系统恶性肿瘤在内的许多恶性肿瘤研究的重要预后指标。其编码产生的p53蛋白与细胞周期的调控、细胞凋亡和衰老等重要的生物学功能息息相关,通过抑制细胞的生长,预防癌症的发展^[14,15]。在分子对接实验中,刺槐素与P53蛋白有较好的亲和性。已有研究表明,刺槐素能通过结合RAR γ ,靶向调控AKT-p53信号通路,诱导癌细胞凋亡^[16];但其是否能直接作用于P53从而调控下游生物学功能尚需实验证实。丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1)在细胞存活、细胞周期、侵袭和代谢的调节中发挥作用。研究表明,包括白血病在内的多种癌症都伴有AKT信号的失调,在急性白血病中经常发现AKT的持续激活和磷酸化水平的显著升高。AKT1与PI3K、PTEN和mTOR等构成的重要信号通路对维持细胞存活和凋亡之间的平衡具有重要作用^[17],且AKT1会影响来自胸腺的调节性T细胞的增殖能力^[18]。研究发现,定清片中的槲皮素与多个核心靶点均有较好的亲和力,其与AKT的相互作用可能最强。已有多项研究表明,槲皮素可用于白血病的治疗,是一种有应用前景的抗肿瘤药物。槲皮素可通过调节CaMKK β /AMPK/mTOR信号通路诱导HL-60细胞凋亡和自噬^[19],还能克服癌细胞的耐药性^[20]。但槲皮素治疗白血病是否与AKT通路有关,有待进一步研究。在药物-靶点网络中显示与白血病靶点密切相关的化合物,如木犀草素、山柰酚和柚皮素等,

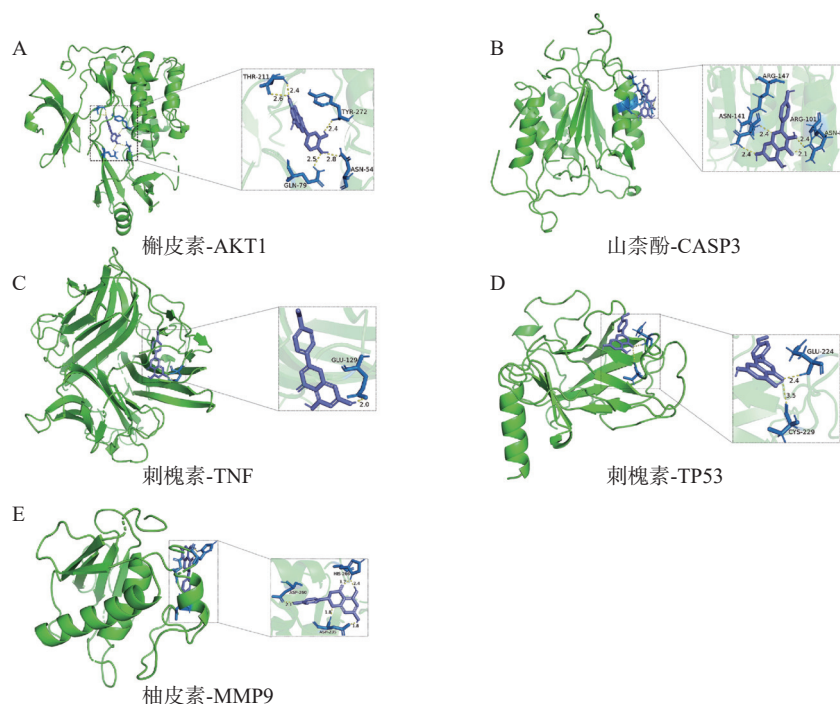


图9 分子对接示意图

注: 绿色为受体靶蛋白, 紫色为配体小分子, 蓝色为氨基酸残基, 黄色表示氢键; 数值表示氢键长度及氨基酸残基位点。

都可能是定清片治疗白血病的关键化合物。

聚类分析结果显示, 定清片治疗白血病的作用机制可能与 TNF 信号通路和 IL-17 信号通路有关。肿瘤坏死因子(TNF)参与白血病发生发展的所有过程, 包括细胞转化、增殖、血管生成和髓外浸润等, 并且在急性髓性白血病患者外周血中, 调节性 T 细胞的增殖依赖于 TNF 受体通路^[21]。而对慢性淋巴细胞白血病(CLL), 免疫功能紊乱和肿瘤细胞生存期延长是病情进展的重要诱因之一。在 CLL 早期, 存在机体 Th 细胞免疫系统失衡, 其中 Th2 细胞活化、嗜酸性粒细胞聚集, 促进慢性炎症的发生, 致使 IL-17 水平升高, 最终导致 CLL 进展, 预后欠佳^[22]。IL-17 诱导炎症细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)和趋化因子(CXCL1、CXCL2)的持续产生, 从而促进急性髓性白血病(AML)的发生发展^[23]。在 B 细胞急性淋巴细胞白血病中, Th17 细胞分泌的 IL-17A 水平明显升高, 其通过激活 Akt 信号通路显著促进细胞的增殖, 提高柔红霉素的耐药性^[24]。这些研究均表明, TNF 信号通路和 IL-17 信号通路在白血病的发生发展中有重要作用, 药物对这些通路发挥调控作用可能是其治疗白血病和改善耐药性的作用机制。

综上所述, 本研究基于网络药理学方法, 对定清片中的 12 味药材进行有效成分和作用靶点的筛选, 构建了药物成分-疾病靶点网络图, 并通过关

键子网络核心靶点的富集分析, 探索其治疗白血病的主要通路。定清片中的主要有效成分如山柰酚、槲皮素、木犀草素、柚皮素、刺槐素等, 可能通过与核心靶点 TP53、AKT1、MMP9、CASP3 和 TNF 等的相互作用, 调控 TNF、IL-17 等信号通路, 从而发挥对白血病的治疗作用。本研究围绕中药复方多种药物成分、多靶点的基本分析策略, 验证了“定清片”的有效性和科学性, 为其在临床的推广应用提供了一定的理论依据。

【参考文献】

- [1] KANTARJIAN H M, KEATING M J, FREIREICH E J. Toward the potential cure of leukemias in the next decade[J]. *Cancer*, 2018, 124(22): 4301-4313.
- [2] BÁRCENAS-LÓPEZ D A, MENDIOLA-SOTO D K, NÚÑEZ-ENRÍQUEZ J C, et al. Promising genes and variants to reduce chemotherapy adverse effects in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100978.
- [3] ZHAO Y J, WANG Y, MA S G. Racial differences in four leukemia subtypes: comprehensive descriptive epidemiology[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 548.
- [4] 王卫东, 何小花, 杨庆敏, 等. 治疗急性髓系白血病的中药活性成分研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1444-1449.
- [5] CHEN Y, WANG T T, DU J, et al. The critical role of PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in shikonin-induced apoptosis and proliferation inhibition of chronic myeloid leukemia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3): 981-993.
- [6] 李海霞, 姚旭, 田雪飞, 等. 中医药治疗白血病的研究进展 [J].

- 中医药导报, 2019, 25(12): 119-123.
- [7] 王新梅, 罗静, 田林涛, 等. 中药联合化疗治疗急性髓细胞白血病[J]. 中医学报, 2018, 33(11): 2069-2071.
- [8] 陈珮, 黄振翹治疗慢性淋巴细胞白血病的经验[J]. 北京中医, 2004, 23(4): 209-210.
- [9] 郑丹丹, 孙伟玲, 周永明. 定清片联合化疗治疗急性髓系白血病临床观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(6): 688-689.
- [10] 李昌桂, 李晓靖, 朱文伟, 等. 定清片治疗正虚毒蕴证急性髓系白血病患者的临床疗效[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1922-1924.
- [11] 孙伟玲, 郑丹丹, 周永明. 定清片对人急性髓系白血病 HL-60 细胞侵袭力的影响[J]. 西部中医药, 2018, 31(6): 10-12.
- [12] GUO W, HUANG J H, WANG N, et al. Integrating network pharmacology and pharmacological evaluation for deciphering the action mechanism of herbal formula Zuojin pill in suppressing hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1185.
- [13] 王卫东, 王绮昀, 艾丽丝, 等. 急性髓系白血病发生机制研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(7): 1523-1535.
- [14] LIEBL M C, HOFMANN T G. The role of p53 signaling in colorectal cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(9): 2125.
- [15] WANG Q H, LI M L, YANG M, et al. Analysis of immune-related signatures of lung adenocarcinoma identified two distinct subtypes: implications for immune checkpoint blockade therapy[J]. *Aging*, 2020, 12(4): 3312-3339.
- [16] ZENG W J, ZHANG C Y, CHENG H W, et al. Targeting to the non-genomic activity of retinoic acid receptor-gamma by acacetin in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 348.
- [17] WIESE W, BARCZUK J, RACINSKA O, et al. PI3K/akt/mTOR signaling pathway in blood malignancies-new therapeutic possibilities[J]. *Cancers*, 2023, 15(21): 5297.
- [18] OUYANG S, ZENG Q M, TANG N, et al. Akt-1 and Akt-2 differentially regulate the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling proliferation of *Thymus*-derived regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2019, 202(5): 1441-1452.
- [19] XIAO J, ZHANG B, YIN S M, et al. Quercetin induces autophagy-associated death in HL-60 cells through CaMKK β /AMPK/mTOR signal pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(9): 1244-1256.
- [20] MARQUES M B, MACHADO A P, SANTOS P A, et al. Anti-MDR effects of quercetin and its nanoemulsion in multidrug-resistant human leukemia cells[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(14): 1911-1920.
- [21] ZHOU X X, LI Z Y, ZHOU J F. Tumor necrosis factor α in the onset and progression of leukemia[J]. *Exp Hematol*, 2017, 45: 17-26.
- [22] PUZZOLO M C, DEL GIUDICE I, PERAGINE N, et al. TH2/TH1 shift under ibrutinib treatment in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 637186.
- [23] QIAN Y C, KANG Z Z, LIU C N, et al. IL-17 signaling in host defense and inflammatory diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(5): 328-333.
- [24] BI L X, WU J Q, YE A F, et al. Increased Th17 cells and IL-17A exist in patients with B cell acute lymphoblastic leukemia and promote proliferation and resistance to daunorubicin through activation of Akt signaling[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 132.

[收稿日期] 2024-01-31 [修回日期] 2024-06-20
[本文编辑] 李春德