

# 机器学习联合分子对接分析左归丸治疗肝癌作用机制

光彪<sup>1</sup>,李瑞灵<sup>1</sup>,高翔<sup>2,3</sup>,马利<sup>1,3\*</sup>

(1 湖北中医药大学 信息工程学院,武汉 430065;2 湖北中医药大学附属医院肝病研究所,武汉 430061;3 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点实验室,武汉 430061)

**摘要** 基于复杂网络及网络药理学方法揭示左归丸治疗肝癌的分子作用机制.通过TCMSP平台获取左归丸的活性成分及对应靶点,联合Louvain算法与CPM算法挖掘核心功能模块,利用肝癌差异表达基因筛选核心靶点,通过GO/KEGG富集分析和分子对接技术进一步验证.筛选得到左归丸潜在作用靶点345个,通过多阶段聚类算法,检测出5个PPI核心模块,筛选出CYP2E1、PPARG、MMP2、CASP8等19个核心靶点;GO富集分析显示,核心模块靶点主要富集在钾离子跨膜转运、乙醇氧化、基因表达的负调控及有丝分裂细胞周期G2/M转换等生物学过程;KEGG富集分析显示,核心靶点主要富集在酒精性肝病、TNF、P53、PI3K-Akt、AMPK等信号通路;分子对接结果显示,MMP2与β-谷甾醇的结合能最小,CASP8、CYP2E1、PPARG均与芝麻素的结合能最小.进一步生存分析结果表明,PPARG、CYP2E1和CASP8的不同差异表达是肝癌预后影响因素.结论:左归丸通过多成分、多通路、多靶点调控“肝再生”,有利于促进肝细胞修复与再生,减少肝组织损伤.

**关键词** 肝癌;左归丸;多靶点;聚类算法;生物信息学

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1672-4321(2025)02-0193-08

doi:10.20056/j.cnki.ZNMDZK.20250208

## Machine learning algorithm combined with molecular docking to analyze the mechanism of Zuogui pills in the treatment of liver cancer

GUANG Biao<sup>1</sup>, LI Ruiling<sup>1</sup>, GAO Xiang<sup>2,3</sup>, MA Li<sup>1,3\*</sup>

(1 College of Information Engineering, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2 Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 3 The State Administration of Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Chronic Liver Disease in the Liver and Kidney of Key Research Laboratory, Wuhan 430061, China)

**Abstract** Aimed to reveal the mechanism of Zuogui Pill in the treatment of liver cancer based on complex network and network pharmacology approaches; The active ingredients and corresponding targets of Zuogui Pills were obtained from TCMSP platform, the key functional modules were mined by the Louvain and CPM algorithms, and the core targets were screened by differentially expressed genes in liver cancer, and GO/KEGG enrichment analysis and molecular docking technology were used for further validation. A total of 345 potential targets of Zuogui Pill were screened, and 5 core modules were detected by the multi-stage clustering algorithm, 19 nodes from which were identified as key targets, such as CYP2E1, PPARG, MMP2, and CASP8. Results of GO enrichment analysis showed that the core modules were mainly enriched in biological processes like potassium ion transmembrane transport, ethanol oxidation, negative regulation of gene expression, and mitotic cell cycle G2/M transition. Based on the results of KEGG enrichment analysis, the key modules were mainly related to alcoholic liver disease, TNF, P53, PI3K-Akt and AMPK signaling pathways. The results

收稿日期 2023-08-05

\* 通信作者 马利(1976-),女,教授,博士,研究方向:中医药数据处理与分析,E-mail:mary0807@hbtem.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81603484);湖北省中医药管理局科研项目(ZY2023M070)

of molecular docking showed that MMP2 had the smallest binding energy with  $\beta$ -sitosterol, and CASP8, CYP2E1, and PPARG respectively had the smallest one with Sesamin. Further survival analysis indicates that the differential expression of PPARG, CYP2E1, and CASP8 are prognostic factors influencing liver cancer outcomes. Conclusion: Zuogui Pill regulated "liver regeneration" through multiple components, multiple pathways, and multiple targets, which was beneficial to promote the repair and regeneration of liver cells and reduce liver tissue damage.

**Keywords** liver cancer; Zuogui Pill; multi-target; clustering algorithm; bioinformatics

肝癌是消化系统高发恶性肿瘤,中医认为,肝气郁结,肝郁化火,痰浊凝结,瘀血阻络所致.中医药疗法常以多味中药组成复方,遵循标本兼治的“整体观”原则,充分发挥有效成分间协同作用的整体调控效应<sup>[1]</sup>.左归丸出自《景岳全书》,是明代医家张景岳根据阴阳互根原理拟定的补肾方药,主要由熟地黄、枸杞子、山茱萸、菟丝子等中药组成,具有滋补肾阴,益精填髓的功效.有人<sup>[2]</sup>提出了“补肾生髓成肝”的治疗法则,并通过实验已验证左归丸能够促进骨髓干细胞转化肝细胞,参与肝组织再生修复,为左归丸治疗肝癌的临床推广提供了科学基础.

随着复杂网络方法在中医药网络药理学领域的深入应用,常用经典聚类算法划分生物学功能相近或相似的网络模块,以发现潜在的多个作用靶点<sup>[3-4]</sup>.本研究通过构建左归丸潜在靶点的 PPI (Protein-Protein Interaction) 网络,应用多阶段聚类算法检测潜在功能模块,结合生物学信息挖掘核心作用靶点,为进一步阐述左归丸多靶点、多通路协同作用调控“肝再生”的作用机制提供实验基础.

## 1 材料与方法

### 1.1 左归丸有效成分-靶点

中药活性成分查询源于 TCMSP 数据库(<http://tcmspw.com/tcmsp.php>),以口服生物利用度(OB)和药物相似性(DL)值作为筛选活性成分的标准,选择  $OB \geq 30\%$  和  $DL \geq 0.18$  的活性成分.通过活性成分查询对应蛋白质靶点,利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将靶点名称转换为预测蛋白质库中的 Swiss-Prot 标识符.

### 1.2 PPI 网络构建

将靶点导入 STRING 数据库平台(<https://string-db.org/>),选择物种“Homo Sapiens”,获取靶点相互作用数据,将数据导入 Cytoscape3.9.1 构建左归丸靶点 PPI 网络,每个靶点视为网络节点,靶点间相互作用用边表示.

### 1.3 多阶段聚类算法

本研究主要基于 Louvain 与 CPM(Clique Percolation Method)聚类算法,挖掘核心功能模块及潜在核心靶点,技术路线见图 1. Louvain<sup>[5]</sup>是基于层次聚类和模块度优化算法,CPM 算法<sup>[6]</sup>是基于  $K$ -Clique 概念提出的社区检测算法.第一阶段利用 Louvain 算法对 PPI 网络进行模块检测,将每个网络节点视为一个社区,将节点  $i$  划分到邻接节点所在社区,并计算模块度增量  $\Delta Q$ .若  $\max \Delta Q > 0$ ,则将节点  $i$  分配到  $\Delta Q$  变化最大的邻接节点所在社区,否则保持不变.遍历全部节点,直到节点所属社区不再发生改变.不断迭代合并社区,当整个图的模块度不再变化时,输出第一阶段聚类结果.其中,节点数量最多的前 5 个模块进入第二阶段.第二阶段利用 CPM 算法进一步挖掘核心模块,在网络中挖掘  $K$ -Clique 子图,迭代比较两个  $K$ -Clique,若共享  $K-1$  个节点则合并为一个社区,直到无法合并则停止,各个网络中  $K$  值最大团联合组成核心模块.

### 1.4 核心靶点筛选

GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)检索肝癌基因表达数据,物种设置为“Homo sapiens”.利用 RStudio 软件中 limma 包分析差异表达数据,获得肝癌差异表达基因.当  $P \leq 0.05$  且  $|\log_2(\text{Fold Change})| > 1$  则认为存在显著性差异.比较肝癌与左归丸靶点,对重叠靶点进行差异表达分析.将肝癌差异表达基因与左归丸潜在核心靶点进行映射分析,重叠靶点视为左归丸治疗肝癌核心靶点.

### 1.5 结果验证

#### 1.5.1 GO/KEGG 富集分析

利用 DAVID 平台(<https://david.ncifcrf.gov/>)对核心模块靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析,设定  $P \leq 0.05$  有统计学意义.筛选 GO 富集各生物学过程前 10 条目,前 20 条 KEGG 富集通路进行可视化.

#### 1.5.2 分子对接技术

将核心靶点按介度中心性(BC)<sup>[7-8]</sup>降序排序,利用 AutoDock Vina 软件对左归丸的核心靶点进行验证. Protein Database Bank (<https://www.rcsb.org/>)数

数据库下载核心靶点蛋白结构. 在 TCMSp 数据库下载核心靶点对应活性成分三维结构, 将检索结果导入 AutoDock 软件. 靶蛋白作为受体并去水分子添加非极性氢, 活性成分作为配体, 设置 Gridbox 坐标及大小, 计算小分子与配体之间的结合自由能.

### 1.5.3 生存分析

为进一步验证核心靶点, 本研究基于 Kaplan-Meier Plotter 数据库 (<http://kmplot.com/analysis/>) 进行生存分析, 评估关键靶点表达水平与患者总体生存率之间的关系, 并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线. 设定  $P \leq 0.05$  具有统计学意义.

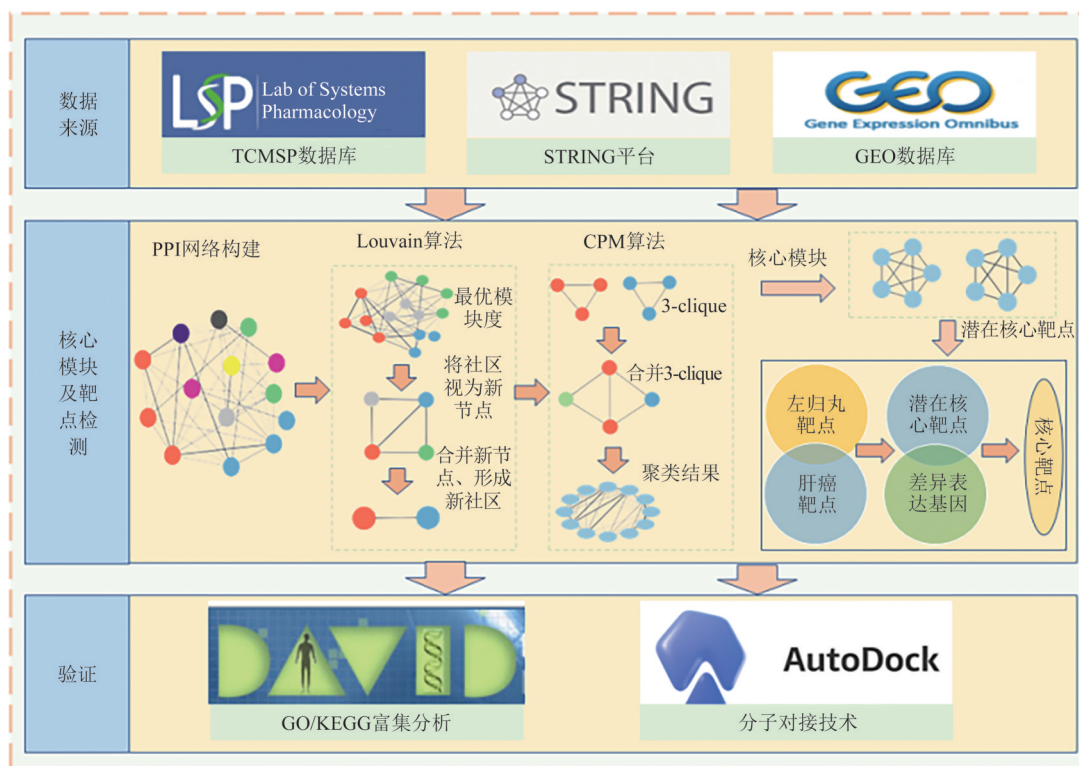


图 1 左归丸治疗肝癌分子作用机制的技术路线

Fig. 1 The workflow of molecular mechanism of Zuogui Pill in the treatment of liver cancer

## 2 结果

### 2.1 左归丸活性成分-靶点筛选

TCMSp 数据库检索左归丸活性成分, 其中熟地黄 2 种、菟丝子 11 种、川牛膝 4 种、山药 16 种、山茱萸 20 种、枸杞子 45 种, 去重后得到 65 种活性成分, 主要活性成分有槲皮素、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇、 $\delta$ -胡萝卜素、芝麻素、苦参碱. 通过 Uniprot 数据库检索对应靶点名称, 剔除重复靶点得到 345 个潜在作用靶点.

### 2.2 PPI 网络拓扑结构

左归丸 PPI 网络图有 345 个靶点和 5732 条边, 节点平均度值 33.229, 最大度值为 161, 5 个节点的度值仅为 1. 网络密度为 0.097, 网络中心性为 0.374.

### 2.3 核心模块检测

第一阶段利用 Louvain 算法对 PPI 网络图进行模块检测, 共得到 14 个模块, 最大模块共包含 95 个

靶点, 聚类系数为 0.499, 节点平均接近中心性为 0.456. 根据包含的靶点数排名, 前 5 个模块进入第二阶段 (靶点数目均  $\geq 20$ ). 第二阶段利用 CPM 算法挖掘模块中 3-clique 子图, 并过滤出  $K$  值最大团 (Maximal Clique). 各类模块 MC 联合组成 5 个核心模块. 各核心模块的中心性指标均显著提升, 如核心模块 1 的聚类系数为 0.932, 网络密集度为 0.962, 节点平均接近中心性为 0.966, 其他见表 1. 包含 5 个核心模块的 PPI 网络如图 2 所示.

### 2.4 左归丸治疗肝癌核心靶点

在 GEO 数据库中检索肝癌基因表达数据集, 将 GSE124535 芯片与 345 个左归丸药物靶点映射分析, 对重叠靶点分析差异表达基因, 获得 47 个 DEGs (Differential Expression Genes), 其中上调基因 27 个, 下调基因 20 个. 对比以上 5 个核心模块包含的 76 个靶点, 共获得 19 个重复靶点, 即为左归丸治疗肝癌

表1 两种聚类算法的功能模块结果对比  
 Tab. 1 Comparison of the functional module results of the two algorithms

	模块	节点数量	聚类系数	网络密度	平均接近中心性
Louvain 算法	1	95	0.499	0.157	0.456
	2	64	0.575	0.243	0.498
	3	57	0.754	0.432	0.635
	4	40	0.743	0.471	0.664
	5	26	0.692	0.372	0.557
Louvain+CPM 算法	1	15	0.932	0.962	0.966
	2	11	1.000	1.000	1.000
	3	20	0.985	0.984	0.985
	4	19	0.994	0.994	0.994
	5	11	0.953	0.945	0.953

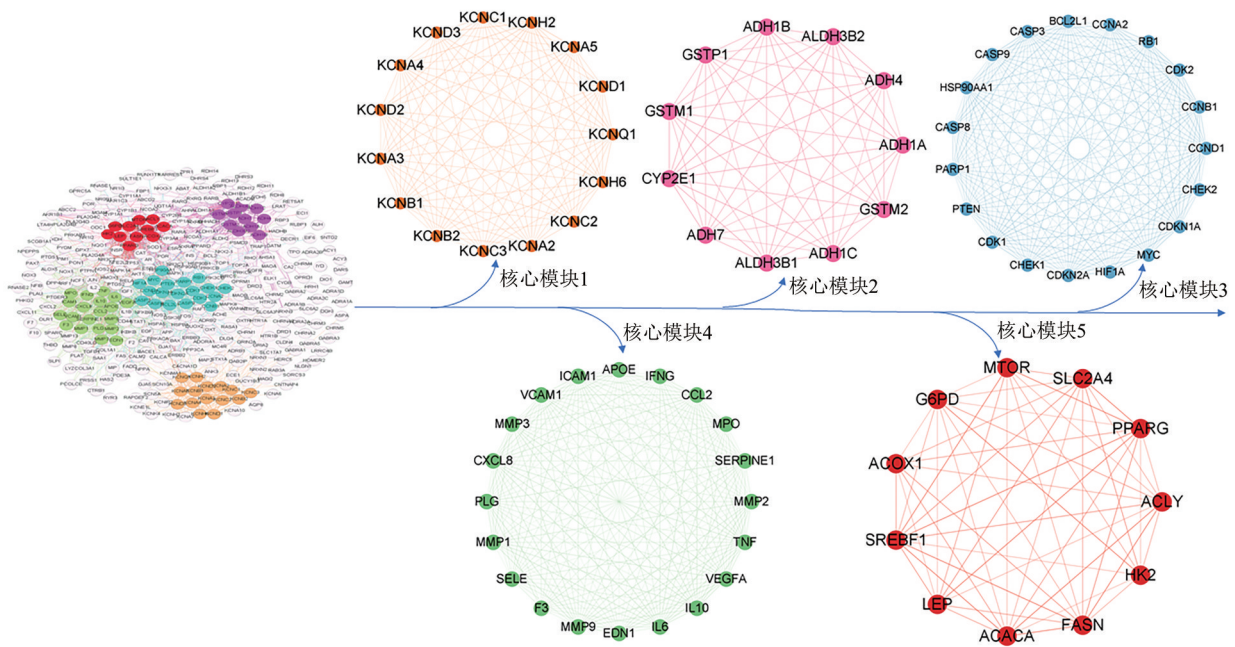
的核心靶点,见图3.按BC值大小降序排序,前四位分别是PPARG、CYP2E1、MMP2、CASP8.

### 2.5 GO/KEGG 富集分析

对核心模块靶点进行GO富集分析结果显示

(图4),核心模块靶点富集在不同功能.模块1全部靶点均富集在钾离子跨膜转运(GO:0071805)与调节离子跨膜转运(GO:0034765)方面.模块2中超过70%的靶点富集在乙醇氧化(GO:0006069)和酒精代谢过程(GO:0006066)方面.模块3中主要富集在基因表达的负调控(GO:0010629),模块4、模块5中靶点主要富集在有丝分裂细胞周期G2/M转换(GO:0000086),对乙醇的反应(GO:0045471)等方面.

KEGG 通路富集共得到 105 条信号通路,其中 100 条信号通路具有统计学意义( $P<0.05$ ).根据富集的靶点数量大小降序排列,前 20 位的信号通路见图 5.核心靶点富集的信号通路主要有癌症信号通路(hsa04115)、酒精性肝病(hsa04936)、肝细胞癌信号通路(hsa05225).此外,p53(hsa04115)、PI3K-Akt(hsa04151)、AMPK(hsa04152)及TNF(hsa04668)等信号通路均有多个核心靶点富集,如CASP8、CCNB1等核心靶点参与p53信号通路,红色靶点为左归丸治疗肝癌的核心靶点,如图6所示.



5种颜色代表5个核心功能模块,深黄色代表模块1,粉色代表模块2,绿色代表模块3,蓝色代表模块4,红色代表模块5,其他均为非核心靶点.

图2 左归丸核心功能模块的PPI网络图

Fig. 2 The core functional modules of Zuogui Pill

### 2.6 分子对接验证

选排名前4的核心靶点PPARG(PDB ID: 6ms7)、CYP2E1(PDB ID: 3e6i)、MMP2(PDB ID: 4wk7)、CASP8(PDB ID: 4jj7)作为受体,以左归丸活性成分为配体进行分子对接.结果显示4个核心靶点与槲皮素、山奈酚、β-谷甾醇、δ-胡萝卜素、芝麻

素、苦参碱均有较强的亲和力(结合能小于0),其中MMP2与β-谷甾醇的结合能最小,CASP8、CYP2E1、PPARG与芝麻素结合能最小(图7,表2).

### 2.7 靶点表达水平对患者生存率的影响

结合生存分析,分析核心靶点PPARG、MMP2、CYP2E1和CASP8对患者总体生存率的影响,3个

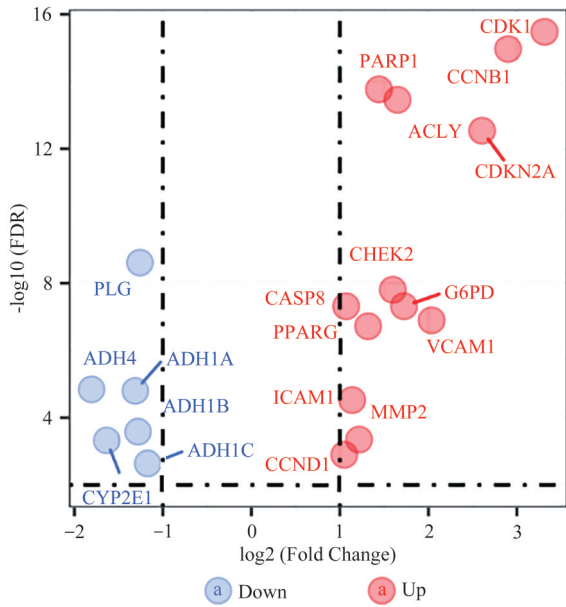


图3 19个核心靶点的差异表达分析

Fig. 3 Differential expression analysis of 19 core targets

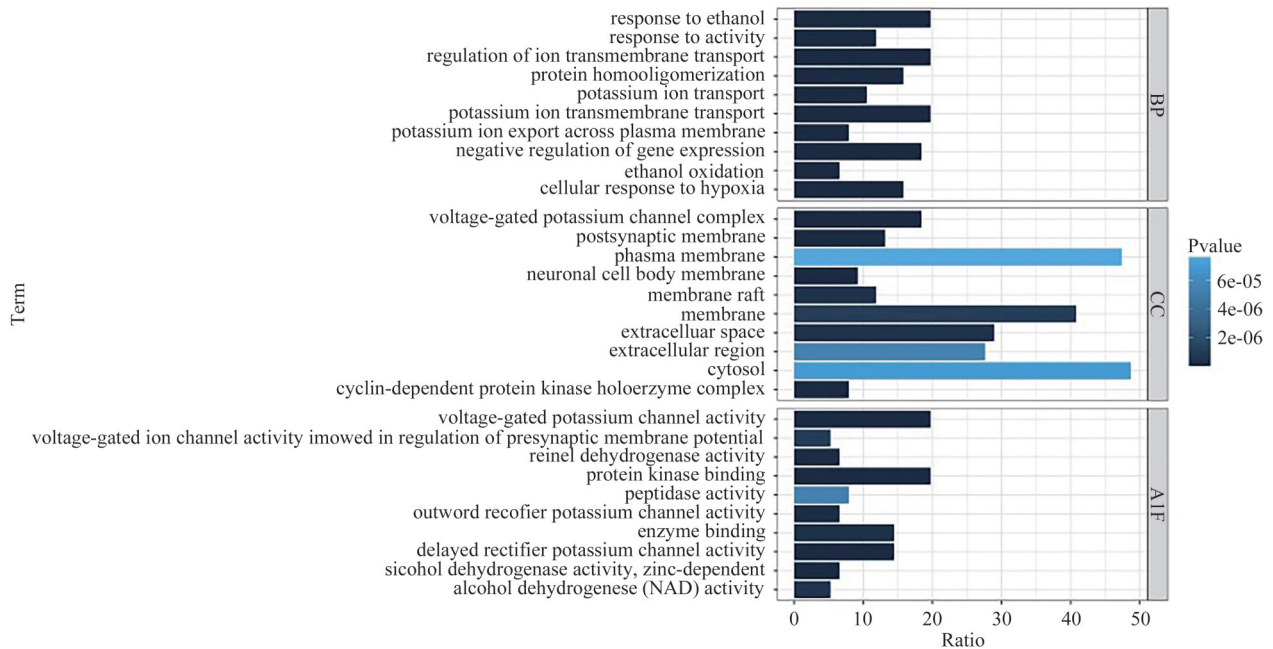
关键靶点 PPARG、CYP2E1 和 CASP8 的差异表达均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中 PPARG、CASP8 低表达, CYP2E1 高表达是患者预后有利因素 (图 8)。

### 3 讨论

左归丸治疗肝癌遵从“从肾论治”法则, 在生殖系统疾病及骨科疾病的治疗中有着广泛应用。左归

丸可促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化<sup>[9]</sup>, 在肝再生过程中具有维持平衡的双向调节作用。中医辨证论治的整体观与网络药理学的系统观契合, 基于网络药理学和复杂网络算法挖掘中医药治疗疾病的关键作用靶点和生物学通路<sup>[10]</sup>, 有利于进一步阐述中医药治疗复杂疾病的分子作用机制。本研究提出的 Louvain-CPM 联合算法, 充分利用 Louvain 算法模块度最优的方式划分模块, 结合 CPM 算法过滤出最具中心性的核心模块。此外, 本研究利用肝癌差异表达基因进一步筛选左归丸核心靶点, 充分体现了药物-靶点-疾病的相互作用机制, 为左归丸治疗肝癌的临床应用提供了科学依据。

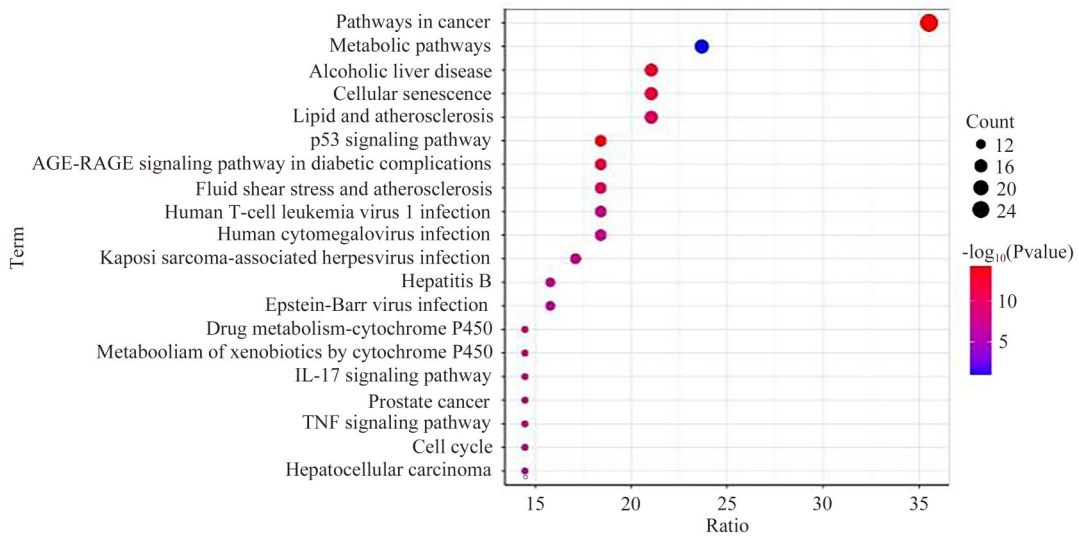
GO 富集分析结果显示, 5 个核心模块内部富集了显著的功能相似性, 不同模块之间的生物学功能又有显著差异, 如模块 1 全部靶点分别富集在钾离子跨膜转运和离子跨膜转运的调控; 模块 2、模块 3、模块 4 和模块 5 主要富集在乙醇氧化、基因表达的调控、有丝分裂细胞周期 G2/M 转换和对乙醇的反应等生物学过程, 提示左归丸可能通过干预肝细胞增殖和迁移、调节相关生物功能从而治疗肝癌。根据 KEGG 富集分析结果, 19 个核心靶点富集在肝细胞癌、酒精性肝病、p53、TNF、AMPK、PI3K-Akt 等多条癌症相关的信号通路, 表明左归丸药物靶点多通路的协同作用机制。如 CYP2E1、ADH4、ADH1A、ADH1B、ADH1C 等多个核心靶点参与酒精性肝病



横轴代表富集的靶点百分比, 越长代表参与富集的靶点越多; 纵轴表示 GO 富集条目, P 值越小代表该条目统计学意义越显著。

图4 核心模块 GO 富集分析结果

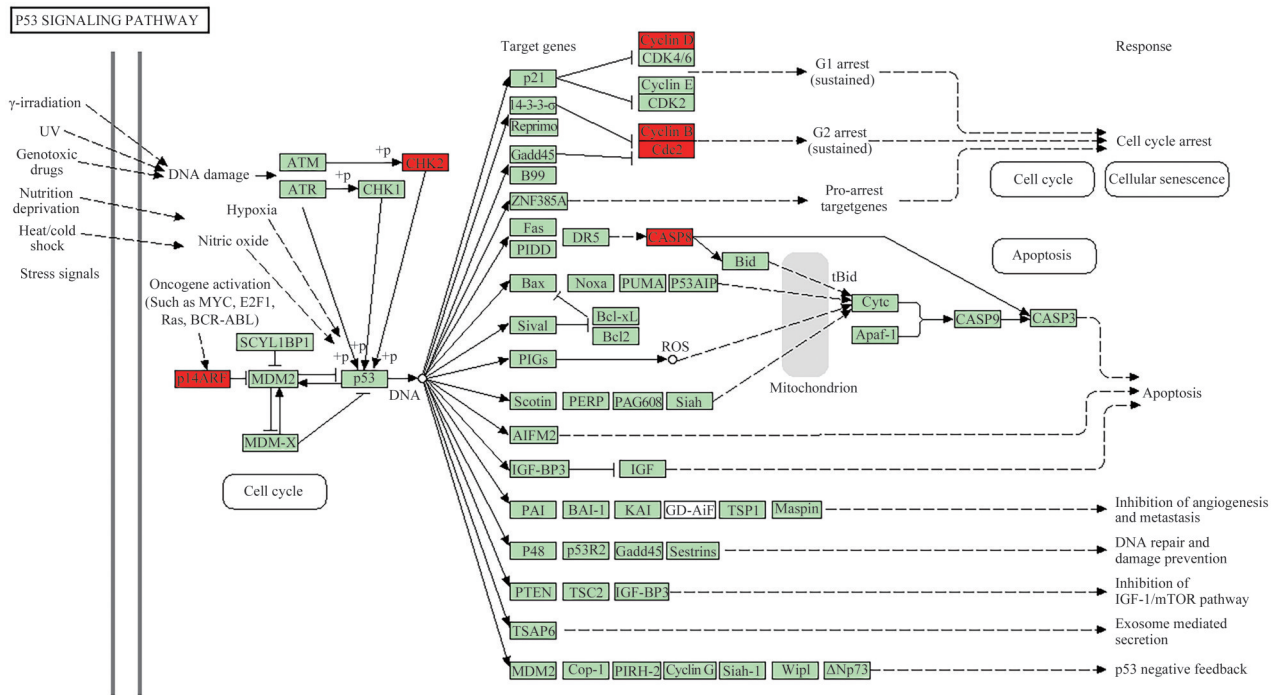
Fig. 4 The GO enrichment analysis results of core module



横坐标代表富集的靶点百分比,圆圈越大表示富集靶点越多;纵坐标代表KEGG 通路条目,颜色越深代表该条目统计学意义越显著.

图 5 核心模块 KEGG 富集分析结果

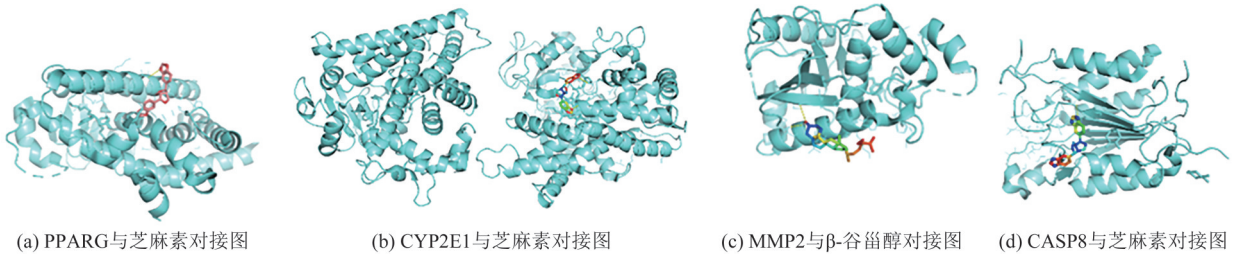
Fig. 5 The KEGG enrichment analysis results of core module



红色靶点为该通路上左归丸治疗肝癌的核心靶点.

图 6 p53 信号通路图

Fig. 6 The map of p53 signaling pathway



(a) PPARG与芝麻素对接图

(b) CYP2E1与芝麻素对接图

(c) MMP2与β-谷甾醇对接图

(d) CASP8与芝麻素对接图

图 7 核心靶点与活性成分对接可视化图

Fig. 7 Visual diagram of docking between core targets and active ingredients

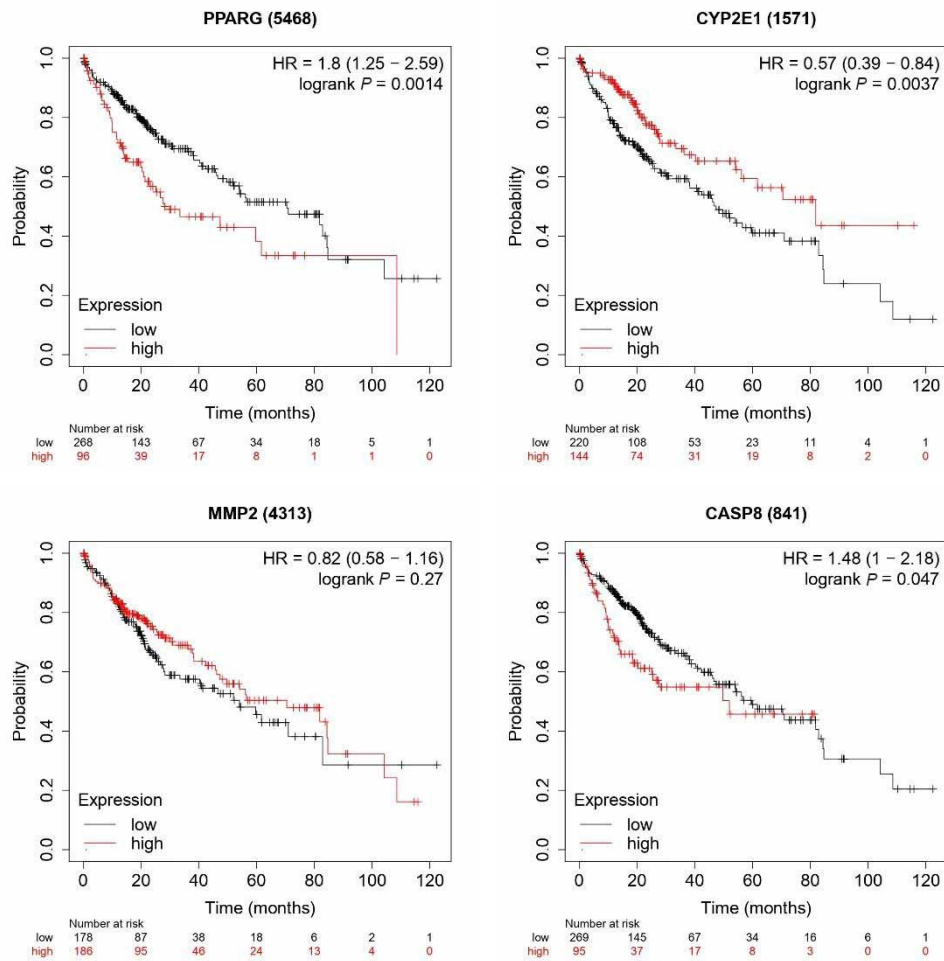


图 8 关键靶点生存分析曲线

Fig. 8 Survival analysis curve of key targets

信号通路,酒精性肝病与肝癌密切相关已被证实<sup>[11]</sup>. CYP2E1<sup>[12]</sup>可通过调控 WNT/Dvl2/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制肝癌细胞的增殖、迁移和转移. CCNB1, CASP8 参与 p53 信号通路,细胞 DNA 受损时 p53 信号通路诱导细胞凋亡或修复,诱导 p53 信号通路介导的细胞周期停滞,抑制肝癌细胞的增殖<sup>[13]</sup>. VCAM1, ICAM1 参与 TNF 信号通道, TNF- $\alpha$  是肝细胞癌进展的关键介质,可参与氧化应激,介导细胞凋亡. PPARG 参与 AMPK 信号通路,激活 AMPK/mTOR 信号通路可抑制糖酵解,从而抑制肝细胞恶化<sup>[14]</sup>. CCND1 参与 PI3K-Akt 信号通路,调节 PI3K-Akt 信号通路可抑制肝细胞癌进展<sup>[15]</sup>. 以上研究可进一步验证左归丸可能通过肝癌相关信号通路的核心靶蛋白,动态调节肝组织细胞增殖与凋亡,以减少肝组织损伤,达到治疗肝癌的目的.

分子对接显示,左归丸主要是通过  $\beta$ -谷甾醇、芝麻素、苦参碱等作用于肝癌.  $\beta$ -谷甾醇由于其抗氧化活性,对肝细胞癌具有改善作用,能阻滞肝癌细

胞周期促进细胞凋亡,抑制肝癌细胞增殖<sup>[16-17]</sup>. 芝麻素属木脂类化合物,具有抗氧化、抗衰老的功效,可显著促进肝癌细胞凋亡<sup>[18]</sup>. 苦参碱通过多个途径抑制肝癌细胞的增殖、侵袭、迁移和诱导凋亡,抑制肿瘤生长<sup>[19]</sup>.  $\beta$ -谷甾醇、芝麻素、苦参碱等活性成分主要包含在熟地黄、菟丝子与山茱萸中. 左归丸方中熟地黄为君药,也称“至阴之药”,归肝、肾经,具有补血滋阴、益精填髓的功效<sup>[20]</sup>. 菟丝子与山茱萸均有养肝滋肾,补肾益精之效<sup>[21]</sup>. 诸药配伍合用,可滋阴补肾、填精益髓,体现“补肾生髓成肝”法则.

综上所述,左归丸通过“多靶点,多通路,多成分”相互作用机制,基于“补肾生髓成肝”动态调节肝功能,促进肝细胞修复与再生,达到治疗肝癌目的. 本研究基于复杂网络算法的拓扑中心性特征,融合药物靶点的生物学功能,挖掘左归丸治疗肝癌的潜在作用靶点及功能模块,为进一步揭示左归丸治疗肝癌作用机制提供实验基础.

表2 Top 4 核心靶点与活性成分分子对接结果

Tab. 2 The results of molecular docking between top 4 core targets and active ingredients

靶点	活性成分	结合能/ (kcal/mol)	对应药物
PPARG	芝麻素	-8.3	菟丝子
	槲皮素	-7.9	川牛膝、枸杞子、菟丝子
	山奈酚	-7.7	菟丝子
	$\beta$ -谷甾醇	-7.5	熟地黄、山茱萸
	$\delta$ -胡萝卜素	-6.9	枸杞子
	苦参碱	-6.4	菟丝子
CYP2E1	芝麻素	-8.6	菟丝子
	山奈酚	-8.4	菟丝子
	槲皮素	-7.9	川牛膝、枸杞子、菟丝子
	$\delta$ -胡萝卜素	-7.9	枸杞子
	苦参碱	-7.5	菟丝子
	$\beta$ -谷甾醇	-7.4	熟地黄、山茱萸
MMP2	$\beta$ -谷甾醇	-7.8	熟地黄、山茱萸
	芝麻素	-5.7	菟丝子
	山奈酚	-5.4	菟丝子
	槲皮素	-5.2	川牛膝、枸杞子、菟丝子
	$\delta$ -胡萝卜素	-4.9	枸杞子
	苦参碱	-4.8	菟丝子
CASP8	芝麻素	-7.8	菟丝子
	槲皮素	-7.3	川牛膝、枸杞子、菟丝子
	$\delta$ -胡萝卜素	-7.2	枸杞子
	山奈酚	-7.1	菟丝子
	苦参碱	-6.8	菟丝子
	$\beta$ -谷甾醇	-6.3	熟地黄、山茱萸

## 参 考 文 献

- [1] 李瀚旻. 中医药防治肝癌的传承创新[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(8): 677-682, 693.
- [2] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的分子机制研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(10): 778-780.
- [3] WANG Z, LIU J, YU Y N, et al. Modular pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. Expert Opinion on Drug Discovery, 2012, 7(8): 667-677.
- [4] KOVÁCS I A, LUCK K, SPIROHN K, et al. Network-based prediction of protein interactions [J]. Nature Communications, 2019, 10: 1240.
- [5] BLONDEL V D, GUILLAUME J L, LAMBIOTTE R, et al. Fast unfolding of communities in large networks [J]. Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment, 2008, 2008(10): P10008.
- [6] PALLA G, DERÉNYI I, FARKAS I, et al. Uncovering the overlapping community structure of complex networks in nature and society [J]. Nature, 2005, 435 (7043): 814-818.
- [7] BRANDES U. A faster algorithm for betweenness centrality [J]. The Journal of Mathematical Sociology, 2001, 25(2): 163-177.
- [8] 刘新桥, 胡贝, 袁桥玉, 等. 川党参的化学成分及其与磷酸二酯酶 4D2 的分子对接研究[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2024, 43(2): 175-180.
- [9] 王义周, 刘妍, 王蕾. 左归丸与右归丸的药理研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1): 116-117, 119.
- [10] 何彩静, 秦德新, 梁帅, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芩治疗炎症性肠病作用机制[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2022, 41(1): 19-26
- [11] GANNE-CARRIÉ N, NAHON P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease [J]. Journal of Hepatology, 2019, 70(2): 284-293.
- [12] ZHU L L, YANG X B, FENG J Y, et al. CYP2E1 plays a suppressive role in hepatocellular carcinoma by regulating Wnt/Dvl2/ $\beta$ -catenin signaling [J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 194.
- [13] QIN G, TU X Y, LI H B, et al. Long noncoding RNA p53-stabilizing and activating RNA promotes p53 signaling by inhibiting heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K deSUMOylation and suppresses hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2020, 71(1): 112-129.
- [14] FANG G X, ZHANG P L, LIU J F, et al. Inhibition of GSK-3 $\beta$  activity suppresses HCC malignant phenotype by inhibiting glycolysis via activating AMPK/mTOR signaling [J]. Cancer Letters, 2019, 463: 11-26.
- [15] LIU G, LI J, ZHANG C Y, et al. ARHGAP20 expression inhibited HCC progression by regulating the PI3K-AKT signaling pathway [J]. Journal of Hepatocellular Carcinoma, 2021, 8: 271-284.
- [16] 李庆勇, 姜春菲, 张黎, 等.  $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1173-1175.
- [17] 王凯, 李卫, 李志芳, 等.  $\beta$ -谷甾醇靶向 CDC25B 抑制肝癌细胞增殖 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(4): 675-684.
- [18] 张淑琴, 胡赤丁, 陈茜, 等. 4 种天然药物对人肝癌细胞 HepG2 增殖抑制作用的比较 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2016, 45(6): 677-681.
- [19] 李振, 王科, 王凯强, 等. 苦参碱治疗肝癌的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 99-103.
- [20] 葛楠, 闫广利, 孙晖, 等. 熟地黄药效物质基础研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 292-302.
- [21] 戴小良, 王行宽. 左归丸与六味地黄丸的评价 [J]. 中成药, 2002, 24(1): 64-65.