

基于网络药理学的康莱特注射液 3 种主要成分抗肿瘤机制研究

王博龙(宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000)

摘要: 目的 利用网络药理学分析康莱特注射液 3 种主要成分的抗肿瘤作用机制。方法 以康莱特注射液中具有抗肿瘤作用的甘油三油酸酯、薏苡仁酯、薏苡素为研究对象, 依托中药系统药理学数据库(TCMSP)、反向分子对接服务器(PharmMapper)、人类基因组注释数据库(GeneCards)、药物治疗靶标数据库(TTD)进行靶点预测和筛选, 借助 Cytoscape 3.5.1 软件构建活性成分-靶点-疾病网络, 借助 STRING 平台构建靶蛋白相互作用网络, 通过 DAVID 平台对靶点基因本位生物过程和 KEGG 信号通路进行富集分析。结果 康莱特注射液活性成分作用于 EGFR、PGR、PTGS2、AR、MAPK1 等 25 个潜在抗肿瘤靶点, 调控 FoxO、前列腺癌、癌症、Rap1、TNF、Ras、MAPK 信号通路, 参与细胞增殖调控、蛋白激酶 B 信号调控、环氧合酶途径、细胞迁移调控等生物过程, 可用于 20 多种癌症的治疗。结论 本研究为进一步深入研究康莱特注射液抗肿瘤机制提供了新的线索与思路。

关键词: 康莱特注射液; 网络药理学; 癌症; 靶点; 通路

中图分类号: R285.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)01-0058-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.01.012

引用本文: 王博龙. 基于网络药理学的康莱特注射液 3 种主要成分抗肿瘤机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 58-63.

Network Pharmacology Study of Anticancer Mechanism of Three Main Components in Kanglaite Injection

WANG Bolong(School of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Yichun 336000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the anti-cancer mechanism of three main components in Kanglaite injection by using network pharmacology. **METHODS** Triolein, coixenolide, coixol were screened from Kanglaite injection as the representative compound. Anticancer targets of Kanglaite injection were predicted and screened relying on traditional Chinese medicine pharmacology system technology platform (TCMSP) database, reverse molecular docking server(PharmMapper), annotation of the human genome database (GeneCards) and Drug treatment target database(TTD). The Cytoscape 3.5.1 software was used to construct active ingredients-targets-diseases network. The STRING platform was used to construct protein-protein interaction network. And Biological information annotation databases(DAVID) was used to analyze metabolic pathways and biological processes of the targets. **RESULTS** Kanglaite injection acted on 25 cancer targets, regulated FoxO, prostate cancer, cancer, Rap1, TNF, Ras, MAPK metabolic pathways and were mainly involved in regulation of cell proliferation, regulation of protein kinase B signaling, cyclooxygenase pathway, regulation of cell migration, could be used for more than 20 cancers. **CONCLUSION** It provides a new clues and ideas for further in-depth studying on anti-cancer mechanism of Kanglaite injection.

KEYWORDS: Kanglaite injection; network pharmacology; cancer; targets; pathways

康莱特注射液主要成分是薏苡仁油, 具有健脾补肺、清热利湿和消癥散结的作用, 能抑制和杀伤肿瘤细胞, 减轻放疗、化疗不良反应, 提高机体免疫功能, 改善患者的生存质量^[1-2]。李大鹏^[3]发现康莱特能作用于肿瘤细胞 G2/M 期, 阻滞肿瘤细胞有丝分裂, 诱导肿瘤细胞凋亡, 影响肿瘤细胞基因表达, 对多种肿瘤细胞具有极强的杀伤及抑制作用。李敏等^[4]发现康莱特联合化疗能够提高患者临床疗效、改善临床症状、缓解癌痛。虽然

目前对康莱特注射液的抗肿瘤研究已有较多报道, 但均未系统地、整体地探讨康莱特注射液有效成分、靶点、通路、癌症之间的相互联系, 康莱特抗肿瘤机制仍不明确^[5]。

肿瘤的产生与多基因相关, 而传统的“一个药物, 一个靶标, 一种疾病”的研究方法难以系统分析康莱特注射液的抗肿瘤机制。2007 年, Hopkins^[6]首次提出了网络药理学的概念, 以网络分析方法将药物靶标与疾病网络整合在一起, 从

基金项目: 江西省教育厅科技项目(GJJ12596); 江西省“2011 协同创新中心”(天然药物活性成分研发与应用)

作者简介: 王博龙, 男, 博士, 副教授, 硕导 Tel: (0795)3201985 E-mail: wblong77@126.com

而系统地研究药物、靶点、疾病之间的相互作用,阐明药物的药理机制。2016年,林卫东等^[7]运用网络药理学方法和技术,成功揭示了人参皂苷改善胰岛素抵抗的多靶点、多途径作用模式及成分间存在的协同效应。吕燕妮等^[8]利用网络药理学发现了参麦注射液主要成分与卒中关联的网络药理作用机制,并通过了实验验证。以上研究表明,利用网络药理学研究中药及其复方多组分、多靶点药理机制独具优势。

1961年,日本学者 Ukita 等^[9]首先从薏苡仁中分离出薏苡仁酯,认为它是薏苡仁中的主要抗肿瘤活性成分。姚庆华等^[10]发现薏苡仁甘油三酯能治疗肝癌、肺癌、乳腺癌等多种癌症,且不良反应小。杨阳等^[11]发现薏苡中甘油三油酸酯和薏苡素对肉瘤、肝癌、胃癌、肺癌等均具有较好疗效。因此,本研究以甘油三油酸酯、薏苡素、薏苡仁酯为研究对象,利用网络药理学探究康莱特的抗肿瘤机制。

1 材料与方法

1.1 活性成分的选取

依托中药系统药理学数据库 TCMSP (<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)、《中药大辞典》,并结合文献报道^[9-15],收集筛选康莱特注射液中的抗肿瘤成分,最终将具有抗肿瘤作用的甘油三油酸酯、薏苡仁酯、薏苡素纳入研究,统一保存为 mol2 格式文件。

1.2 潜在作用靶点的预测

靶点的获取:①利用反向对接服务器 PharmMapper(<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/>)将甘油三油酸酯、薏苡仁酯、薏苡素进行模拟分子-靶蛋白对接,靶点范围设置“Human Protein Targets Only(v2010, 2241)”,其余参数保持默认设置。②收集 TCMSP 数据库中甘油三油酸酯、薏苡仁酯、薏苡素对应的靶点信息。

靶点的筛选:在 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)中找出与癌症相关的基因、蛋白,并与康莱特作用靶点映射,找出共同的靶点,最后在治疗靶点数据库(Therapeutic Target Database, TTD)(<https://db.idrblab.org/ttd/>)中进行验证,筛选出具有抗肿瘤作用的靶点及对应的癌症。

1.3 活性成分-靶点-疾病网络的构建

以 Cytoscape 3.5.1 软件分别构建活性成分-靶点(component-target, C-T)、靶点-疾病(target-

disease, T-D)网络,并利用 Merge 合并功能,将2个网络构建成活性成分-靶点-疾病(component-target-disease, C-T-D)网络。

1.4 靶蛋白相互作用网络的构建

为进一步研究康莱特注射液抗肿瘤靶蛋白间的相互作用,将筛选得到的靶蛋白在 STRING 平台(<https://string-db.org/>)构建蛋白-蛋白相互作用网络(Protein-protein interaction network, PPI),设置“Homo sapiens”(智人)进行操作,最低相互作用阈值设为中等作用“medium confidence”,其余参数保持默认设置。将 PPI 导入 Cytoscape 3.5.1 软件进行绘图分析。

1.5 信号通路生物过程富集

用 DAVID 6.8 平台(<https://david.ncifcrf.gov/>)对潜在靶点进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)信号通路富集分析,研究药物靶点涉及的主要抗肿瘤信号通路;进行基因本位(Gene ontology, GO)生物过程富集分析,诠释药物靶点的抗肿瘤生物过程。DAVID 平台列表与背景均设置“Homo sapiens”(智人)进行操作。利用 R 语言对主要的信号通路、生物过程进行绘图分析。

2 结果

2.1 有效成分与潜在靶点信息

甘油三油酸酯、薏苡仁酯、薏苡素信息见表1。将3种化合物在 PharmMapper 反向对接,在中药系统药理学数据库(Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database, TCMSP)挖掘靶点信息,并在 GeneCards 数据库、TTD 数据库中筛选,共计得到25个有抗肿瘤作用的潜在靶点,其中甘油三油酸酯对应21个靶点,薏苡仁酯对应12个靶点,薏苡素对应24个靶点,靶点的基因名称和 PharmMapper 服务器配体药效团匹配打分值(fit score)见表1。通过 TTD 靶点库挖掘,发现康莱特25个抗肿瘤靶点可以治疗20多种癌症,具体信息见表2。

2.2 康莱特活性成分-靶点-疾病网络

采用 Cytoscape 3.5.1 软件构建康莱特活性成分-抗肿瘤靶点-疾病网络模型,图1结果显示,共有50个节点,114条边,说明康莱特注射液可以作用于多个潜在抗肿瘤靶点,治疗多种癌症,充分体现了康莱特广谱抗肿瘤的药理特性。

表 1 活性成分与靶点

Tab. 1 Active ingredient and targets

活性物质	分子式	CAS 号	靶点数	靶点基因名称 (Fit score 值)
甘油三油酸酯	C ₅₇ H ₁₀₄ O ₆	122-32-7	21	AKR1C3(3.55); AR(3.88); BACE1(3.79); CTSS(2.93); CDK2(3.54); F7(2.88); F10(4.13); CDA(2.82); DHFR(2.92); DPP4(3.54); EGFR(2.95); FGFR2(2.96); HDAC8(3.37); INSR(3.87); MAPK1(3.34); MAPK14(3.85); MAPK8(2.92); PGR(3.63); PNP(2.60); RARA(3.80); RARG(4.31)
薏苡仁酯	C ₃₈ H ₇₀ O ₄	29066-43-1	12	AKR1C3(2.51); AR(2.83); BACE1(2.91); CDK2(2.97); CTSS(2.70); F7(2.93); DHFR(2.79); INSR(2.59); MAPK14(2.78); MAPK8(2.88); PNP(2.47); RARA(2.22)
薏苡素	C ₈ H ₇ NO ₃	532-91-2	24	AKR1C3(2.35); AR(2.34); BACE1(2.92); CA1(2.24); CA2(TCMSP); CTSS(3.31); CDK2(2.98); CDA(2.26); DHFR(2.78); DPP4(2.99); EGFR(2.93); F7(2.97); F10(3.04); FGFR2(2.98); HDAC8(3.69); INSR(3.66); MAPK1(3.00); MAPK14(3.32); MAPK8(2.98); PGR(2.59); PTGS1(TCMSP); PTGS2(TCMSP); RARA(3.63); RARG(3.38)

注：从 TCMSP 挖掘的靶点备注为“(TCMSP)”。

Note: The target point excavated from TCMSP was marked“(TCMSP)”.

表 2 靶点信息与疾病

Tab. 2 Target information and disease

序号	潜在靶点	基因名	疾病
1	Aldo-Keto Reductase Family 1 Member C3	AKR1C3	前列腺癌
2	Androgen Receptor	AR	癌症; 前列腺癌; 膀胱癌; 乳腺癌
3	Beta-Secretase 1	BACE1	实体肿瘤
4	Carbonic Anhydrase 1	CA1	乳腺癌; 癌症
5	Carbonic anhydrase II	CA2	乳腺癌
6	Cytidine Deaminase	CDA	实体肿瘤
7	Cell division protein kinase 2	CDK2	癌症; 实体肿瘤; 胸腺瘤; 小细胞肺癌; 白血病; 血液恶性肿瘤; 非小细胞肺癌; 视网膜母细胞瘤
8	Cathepsin S	CTSS	癌症
9	Dihydrofolate Reductase	DHFR	癌症; 实体肿瘤; 膀胱癌
10	Dipeptidyl Peptidase 4	DPP4	血液恶性肿瘤
11	Epidermal Growth Factor Receptor	EGFR	原发性肝癌; 脑癌; 乳腺癌; 结直肠癌; 食道癌; 非小细胞肺癌; 结直肠癌; 头颈部癌症; 神经胶质瘤; 食道癌; 白血病
12	Coagulation Factor X	F10	肾癌
13	Coagulation Factor VII	F7	结直肠癌
14	Fibroblast Growth Factor Receptor 2	FGFR2	癌症; 实体肿瘤; 视网膜母细胞瘤
15	Histone Deacetylase 8	HDAC8	癌症
16	Insulin Receptor	INSR	乳腺癌; 淋巴瘤
17	Mitogen-Activated Protein Kinase 1	MAPK1	癌症; 实体肿瘤
18	Mitogen-Activated Protein Kinase 14	MAPK14	癌症
19	Mitogen-Activated Protein Kinase 8	MAPK8	实体肿瘤
20	Progesterone Receptor	PGR	癌症; 乳腺癌; 子宫内膜癌
21	Purine Nucleoside Phosphorylase	PNP	白血病; 淋巴瘤
22	Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	癌症; 结直肠癌
23	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	癌症; 非小细胞肺癌; 胰腺癌
24	Retinoic Acid Receptor Alpha	RARA	实体肿瘤; 结直肠癌
25	Retinoic Acid Receptor Gamma	RARG	卡波济氏肉瘤

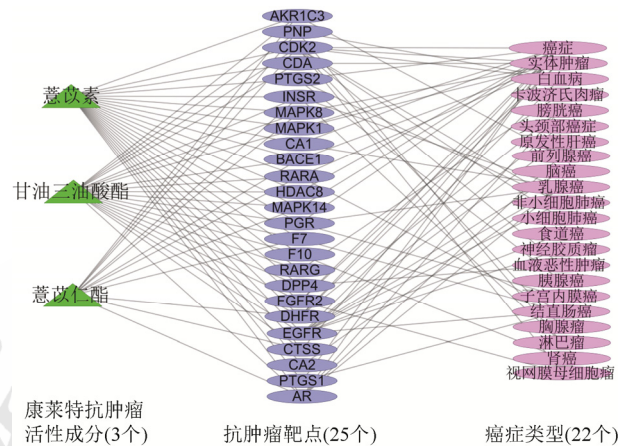


图 1 活性成分-抗肿瘤靶点-疾病网络

Fig. 1 Active ingredients-cancer targets-diseases network

2.3 抗肿瘤靶点蛋白相互作用网络分析

为了更好地分析康莱特注射液抗肿瘤靶点间的相互作用，利用 STRING 平台构建康莱特注射液抗肿瘤靶点蛋白相互作用 PPI 网络。PPI 网络包含 21 个靶蛋白节点(4 个靶蛋白未参与蛋白相互作用)，47 条相互作用连线，连线越粗相互作用力越强。靶点的度值(Degree)表示相互作用的靶点个数，度值较大的靶点在 PPI 网络中发挥了关键作用，节点的大小与度值呈正比关系。Degree≥5 的节点包括 Degree=10 的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、Degree=9 的孕激素受体(progesterone receptor, PGR)、Degree=9 的雄性激素受体(androgen receptor, AR)、Degree=9 的丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、Degree=9 的前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、Degree=8 的丝裂原活化蛋白激酶 8(mitogen-activated protein kinase 8,

MAPK8)、Degree=8 的丝裂原活化蛋白激酶 14 (mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)、Degree=6 细胞分裂蛋白激酶 2(cell division protein kinase 2, CDK2)、Degree=5 胰岛素受体(insulin receptor, INSR),说明这些靶点在网络中发挥了关键作用,见图 2。

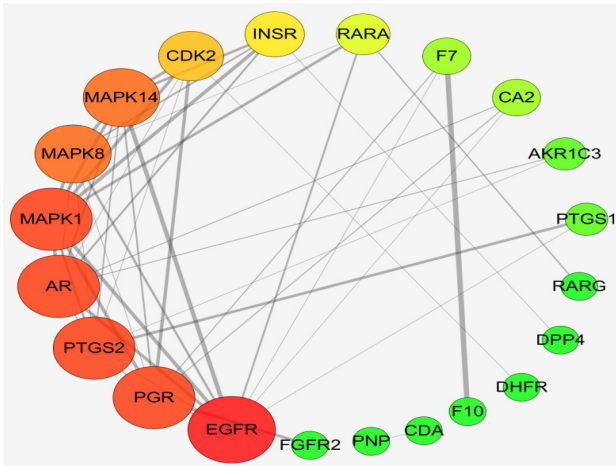


图 2 抗肿瘤靶点 PPI 网络
Fig. 2 Anti-cancer target PPI network

2.4 KEGG 信号通路分析

康莱特 25 个潜在靶点在 KEGG 信号通路富

集,筛选出 7 条与癌症密切相关的 KEGG 信号通路($P<0.01$),具体见表 3。富集结果显示,康莱特注射液可通过调节以上信号通路发挥抗肿瘤作用。

其中准确度最高(P 值最小)的通路为 FoxO 信号通路。FoxO 是叉头框(forkhead box, FOX)转录因子的一个亚群,能介导细胞周期停滞、促进细胞凋亡,抑制肿瘤发展^[16]。如图 3 所示, JNK(MAPK8)、ERK1/2(MAPK1)、p38(MAPK14)、CDK2 等蛋白能够直接作用于 FoxO, EGFR 和 INSR 蛋白能够间接作用于 FoxO,而康莱特通过作用于 EGFR、INSR、JNK、ERK1/2、p38、CDK2 6 个靶蛋白调控 FoxO 信号通路,诱导肿瘤细胞停滞、促进肿瘤细胞凋亡。

表 3 KEGG 信号通路
Tab. 3 KEGG metabolic pathways

KEGG 信号通路	基因数	百分比/%	P 值
TNF 信号通路	4	16	5.0×10^{-3}
前列腺癌通路	5	20	1.8×10^{-4}
Rap1 信号通路	5	20	4.7×10^{-3}
Ras 信号通路	5	20	6.0×10^{-3}
MAPK 信号通路	5	20	9.2×10^{-3}
FoxO 信号通路	6	24	6.5×10^{-5}
癌症通路	8	32	2.0×10^{-4}

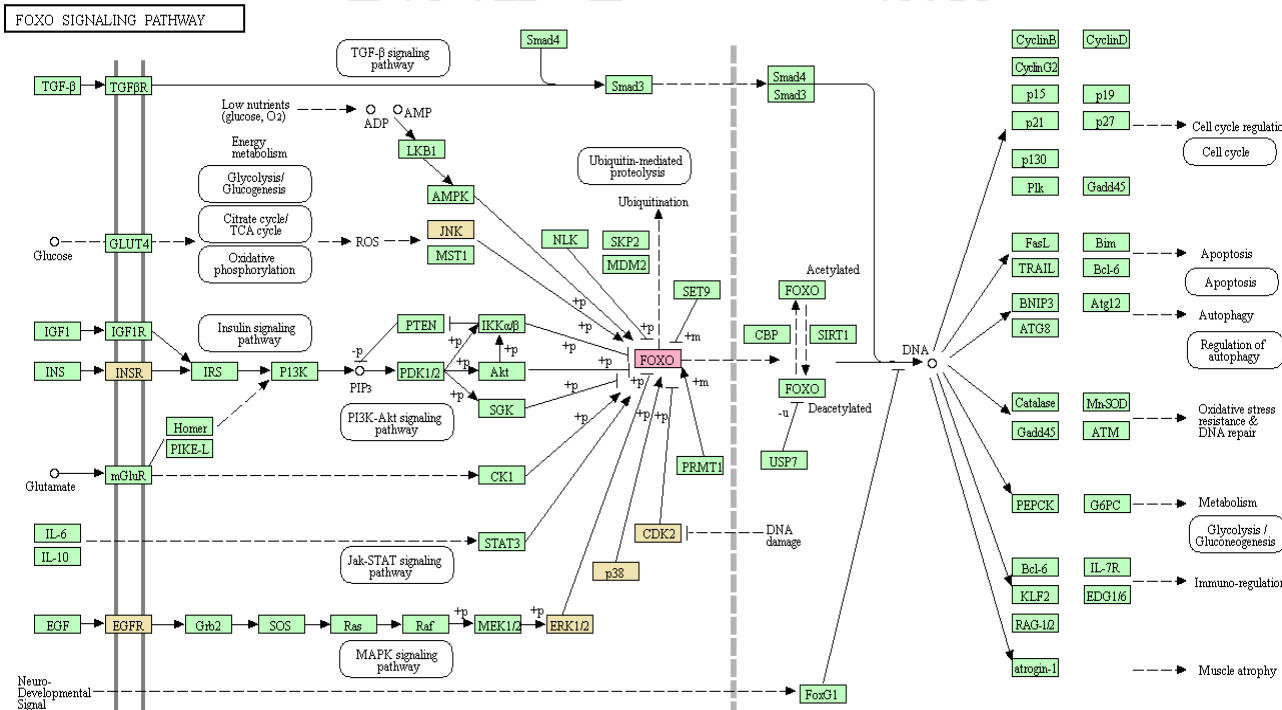


图 3 FoxO 信号通路
Fig. 3 FoxO signaling pathways

2.5 GO 生物过程分析

康莱特 25 个潜在靶点在 GO 生物过程中富集, 其中前 9 个 $P < 0.01$ 的 GO 生物过程见表 4, 提示人类肿瘤的产生, 涉及多种生物过程的异常, 而康莱特可以通过对以上生物过程的调节, 达到抗肿瘤的作用。

表 4 GO 生物过程

Tab. 4 GO biological process

GO 生物过程	基因数	百分比/%	P 值
环氧合酶途径	3	12	8.7×10^{-5}
转录因子结合特定序列 DNA 的调控	3	12	5.8×10^{-4}
CO 代谢过程	3	12	8.3×10^{-4}
细胞增殖调控	10	40	8.2×10^{-9}
多细胞机体生长	4	16	2.0×10^{-4}
肽基丝氨酸磷酸化	4	16	7.3×10^{-4}
RNA 聚合酶 II 启动子起始转录	4	16	1.3×10^{-3}
蛋白激酶 B 信号调控	5	20	5.7×10^{-6}
细胞迁移调控	5	20	1.2×10^{-4}

3 讨论

本研究以 TCMSP 挖掘、反向对接技术筛选康莱特 25 个抗肿瘤潜在靶点, 利用 STRING 平台构建抗肿瘤靶蛋白 PPI 网络, 发现 EGFR、PGR、AR、MAPK1、MAPK8、MAPK14、PTGS2、CDK2 和 INSR 是康莱特主要抗肿瘤靶点。EGFR 与细胞增殖和转移密切相关, 是靶向药吉非替尼的抗肿瘤靶点, 潘沛等^[17]通过 Western blot 检测发现康莱特能显著降低 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织 EGFR 蛋白表达, 推测康莱特对 EGFR 的抑制作用可能是其抗肿瘤作用机制之一。Bao 等^[18]发现康莱特抑制胰腺癌细胞 PaTu-8988 增殖, 显著改变 CDK2 的表达。Hung 等^[19]发现薏苡仁油能抑制 COX-2 (PTGS2) 的表达, 阻止肺部肿瘤发生和发展。以上文献与本研究结论基本一致。张琦等^[20]发现康莱特联合吉非替尼, 能提高对肺癌患者的疗效与疾病控制率, MAPK1、MAPK8、MAPK14 为 EGFR 下游蛋白之一, 康莱特可能是作用于 MAPK1、MAPK8、MAPK14, 增加吉非替尼的抗肿瘤效果。本研究还发现康莱特能作用于 PGR、AR、INSR 等激素受体, 这可能是康莱特抗乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌的机制之一。

KEGG 信号通路分析发现 7 条通路 with 康莱特抗肿瘤作用密切相关, 其中癌症通路、前列腺癌通路直接与癌症相关, 表明康莱特具有良好的抗

肿瘤效果。FoxO 信号通路准确度最高 ($P = 6.5 \times 10^{-5}$), 是康莱特主要抗肿瘤途径。FoxO 转录因子调控的下游靶基因功能广泛, 涉及细胞凋亡、细胞周期、细胞分化、抗衰老、肿瘤抑制等, 有文献^[21-22]证明吉非替尼能抑制 EGFR/Akt 通路活化、增强转录因子 FoxO3a 活性, 治疗 EGFR 基因突变型肺癌, 而吉非替尼的耐药也与 FoxO3a 的失活有关。本研究发现康莱特能作用于 FoxO 信号通路上 EGFR、INSR、JNK、ERK1/2、p38 和 CDK2 6 个靶点, 证明康莱特的抗肿瘤作用以及对吉非替尼的增效作用可通过调控 FoxO 信号通路实现。肿瘤坏死因子 (TNF) 是迄今为止发现的抗肿瘤作用最强的生物因子, 周琳等^[23]发现康莱特可促进 TNF- α 表达, 阻断肿瘤血管的生成, 抑制肿瘤的生长, 这与本研究富集在 TNF 信号通路的结论是相吻合的。Raf1 信号通路、Ras 信号通路、MAPK 信号通路均是调节细胞生长和增殖的重要信号通路^[24-25], 虽然目前未见有关康莱特通过以上通路抗肿瘤的研究报道, 但本研究结果提示上述信号通路也可能是康莱特的抗肿瘤主要途径之一。

对康莱特 25 个潜在靶点 GO 生物过程富集分析, 发现其主要富集在细胞增殖调控、蛋白激酶 B 信号调控、环氧合酶途径等抗肿瘤生物过程。研究表明^[26-27]康莱特能抑制人 SW480 细胞株、系膜细胞的增殖, 对端粒酶的表达有明显抑制作用。赵娜等^[28]发现康莱特联合吉非替尼能增加人肺腺癌 A549 细胞对吉非替尼的敏感性, 下调蛋白激酶 B 的表达, 对人肺腺癌 A549 细胞株有明显的促凋亡作用。研究^[29]表明 EGFR 和环氧合酶途径相互促进, 参与了肺癌的发生发展。吉非替尼与环氧合酶抑制剂具有协同抗肿瘤作用, 两者联合使用可进一步抑制细胞的生长^[30]。以上报道与本研究相互补充, 说明康莱特的抗肿瘤机制可能与细胞增殖调控、蛋白激酶 B 信号调控、环氧合酶途径均密切相关。

总之, 本研究运用网络药理学技术手段分析了康莱特注射液 3 个活性成分与癌症及相关靶点的网状关联, 为进一步深入研究康莱特多靶点、多途径抗肿瘤机制提供了新的线索与思路。

致谢:

特别感谢研究生刘志强同学在数据处理等方面所付出的辛勤劳动!

REFERENCES

- [1] LYU P T, ZHOU K, WANG Y Z, et al. Effect of Kanglaite injection associated with cisplatin in lung adno carcinoma cells A549 [J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2011, 33(3): 393-396.
- [2] 张丰梅, 杨峻山, 赵杨景, 等. 薏苡化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(1): 8-11.
- [3] 李大鹏. 康莱特注射液抗癌作用机制研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(2): 122-124.
- [4] 李敏, 王媛, 惠双, 等. 康莱特注射液治疗中晚期原发性肝癌47例疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 197-199.
- [5] 韩飞, 曾琳, 伍振峰, 等. 检索《中成药标准汇编》数据库分析中药挥发油抗肿瘤的应用与现状[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(15): 1376-1380.
- [6] HOPKINS A L. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110.
- [7] LIN W D, CHEN C, LIANG S W, et al. Network pharmacology of ginsenosides improving insulin resistance [J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2016, 38(7): 1455-1461.
- [8] LYU Y N, FU L S, ZHOU J, et al. Network pharmacological mechanism of main components of Shenmai injection related with stroke and experimental verification [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2017, 33(2): 293-294.
- [9] UKITA T, TANIMURA A. Studies on the anti-tumor component in the seed of *Coix lachrymajobi* L. var. ma-yuen (Roman.) Stapf I. Isolation and anti-tumor activity of coixenolide [J]. Planta Med, 1961, 9(1): 43-46.
- [10] YAO Q H, GUO Y. Research progress in Coix Seed triglycerides (KLT) mechanism in treatment of patients with advanced malignant tumors [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2012, 39(16): 1151-1154.
- [11] YANG Y, DU S Y, SUN Y Q, et al. Determination of effective contents triolein and coixol in *Coix lacrymajobi* var. mayuen from different origins [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(3): 578-581.
- [12] HUANG Q D, ZHENG L, CHEN D, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of nanoparticles of Coix Seed Oil [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2016, 51(1): 40-45.
- [13] GU M C, QIAN Y F, SUN Y, et al. Coix seed lipids sensitize the activity of gemcitabine against pancreatic cancer cells through modulating Bax, Bcl-2 and Survivin [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2013, 29(4): 491-495.
- [14] 李大鹏, 黄洁敏, 苏维埃, 等. 薏苡仁油脂的化学成分分析[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(2): 99-101.
- [15] 吴岩, 原永芳. 薏苡仁的化学成分和药理活性研究进展[J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(1): 111-113.
- [16] CANTLEY L C. The phosphoinositide 3-kinase pathway [J]. Science, 2002, 296(5573): 1655-1657.
- [17] 潘沛, 吴岩, 王蓉, 等. 康莱特注射液在 Lewis 肺癌中对肿瘤生长及 EGFR 蛋白表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(1): 32-35.
- [18] BAO Y, YUAN Y, XIA L, et al. Neutral lipid isolated from endosperm of Job's tears inhibits the growth of pan-creatic cancer cells via apoptosis, G2/M arrest, and regulation of gene expression [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(7): 1046-1053.
- [19] HUNG W C, CHANG H C. Methanolic extract of adlay seed suppresses COX-2 expression of human lung cancer cells via inhibition of gene transcription [J]. Agric Food Chem, 2003, 51(25): 7333-7337.
- [20] 张琦, 袁海. 康莱特注射液联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌 78 例临床观察[J]. 肿瘤, 2011, 31(1): 80-90.
- [21] PENG T, DU H J, LI L, et al. Gefitinib inhibits epithelial-mesenchymal transition by up-regulating Foxo3a expression in mice with bleomycin-induced lung fibrosis [J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2014, 30(3): 444-448.
- [22] 乔慧超. 耐吉非替尼细胞株的建立与通路信号分子磷酸化水平的相关性研究[D]. 河南: 郑州大学, 2012.
- [23] ZHOU L, ZHANG Q, LIANG S, et al. Effects of NDV, KLT and their combination on pathological changes of tumor tissue and expression of TNF- α of mice with H22 liver cancer [J]. J Northwest A&F Univ(Nat Sci Ed)(西北农林科技大学学报: 自然科学版), 2015, 43(7): 15-23.
- [24] CHANG Y S, LIU J C, FU H Q, et al. Roles of targeting Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways in the treatment of esophageal carcinoma [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2013, 48(5): 635-641.
- [25] LI Y, LIAO X, ZHENG S J. Plant polyphenols exert antitumor effect through MAPK signaling pathways: a review [J]. Food Sci(食品科学), 2017, 38(7): 296-301.
- [26] HU Y, LIANG H, GONG W K, et al. The effect of Kanglaite injection(KLT) on the proliferation and telomerase activity of rat mesangial cells [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2005, 30(6): 450-453.
- [27] CHE X L, LI J, HE J D, et al. Effect of Kanglaite injection combined with oxaliplatin on proliferation and apoptosis of SW480 cell line [J]. Tumor(肿瘤), 2011, 31(4): 321-325.
- [28] ZHAO N, WEI S J, HONG L, et al. Effects of Kanglaite injection on the apoptosis induced by gefitinib in lung adenocarcinoma A549 cell line [J]. Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志), 2015, 20(1): 1-7.
- [29] LIPPMAN S M, GIBSON N, SUBBARAMAIAH K, et al. Combined targeting of the epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 pathways [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(17): 6097-6099.
- [30] 刘庆亮, 牟晓燕, 张敏. EGFR-TKI 联合 COX-2 抑制剂抑制肺腺癌 A549 细胞的增殖及其机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(4): 442-446.

收稿日期: 2018-03-03

(本文责编: 李艳芳)