DOI:10.19893/j.cnki.ydyxb.2025-0004

基于网络药理学探讨汉黄芩素抗胃癌作用机制

李奉喜[1],张 敏[1],李成发[1],阳祖庆[2],贺春菊[2],黄 源[1]

(1. 广西中医药大学附属国际壮医医院胃结直肠外科,广西 南宁 530021;2.广西中医药大学附属国际壮医医院肛肠科,广西 南宁 530021)

摘 要:目的 基于网络药理学和细胞实验探究汉黄芩素抗胃癌的潜在作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP)获取汉黄芩素主要作用靶点,利用GeneCards数据库筛选胃癌相关的疾病靶基因,韦恩图获取汉黄芩素与胃癌之间的交集靶点。STRING 12.0数据库及Cytoscape 3.7.0软件构建交集靶点蛋白互作网络图,通过degree度值挖掘核心靶点,利用KOBAS数据库进行靶点KEGG信号转导通路富集分析。实验部分采用CCK-8检测细胞活力并计算汉黄芩素对胃癌细胞的IC_{50},并通过RT-qPCR验证汉黄芩素对胃癌细胞中部分关键靶点的调控作用。**结果** 汉黄芩素提取物口服利用度及类药性高,药物吸收好。汉黄芩素与胃癌共同靶点38个,核心靶点包括AKT丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)、肿瘤蛋白p53(tumor protein p53, TP53)、半胱天冬酶3(caspase 3, CASP3)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及Jun原癌基因(Jun proto-oncogene, JUN)等。KEGG通路富集分析发现汉黄芩素可能通过PI3K-Akt、p53等信号通路调节抗肿瘤作用。CCK-8结果显示,汉黄芩素可抑制胃癌细胞生长,呈浓度依赖性($P<0.05$)。RT-qPCR结果表明,汉黄芩素作用下AKT1的表达显著下调,TP53表达上调($P<0.01$)。**结论** 汉黄芩素可能作用于PI3K/Akt、p53信号通路,调控*AKT1*及*TP53*等靶点基因表达,发挥抗胃癌作用。

关键词:汉黄芩素;胃癌;AKT1;TP53;网络药理学

中图分类号:R966 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-2639(2025)03-0024-08

The mechanism of wogonin in anti-gastric cancer base on network pharmacology

LI Fengxi[1], *ZHANG Min*[1], *LI Chengfa*[1], *YANG Zuqing*[2], *HE Chunju*[2], *HUANG Yuan*[1]

(1.Department of Gastrocolorectal Surgery, International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine; Nanning 530021, China; 2.Department of Proctology, International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine; Nanning 530021, China)

Abstract: Objective To explore the protential mechanism of anti-gastric caner of wogonin by network pharmacology and cell experiments. **Methods** The main target proteins of wogonin were obtained by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP). GeneCards database was used to screen the target genes related to gastric cancer. The intersection target between wogonin and gastric cancer was obtained by Venn diagram. The protein-protein interaction network of targets was constructed by STRING 12.0 database and Cytoscape 3.7.0 software. The core targets were mined by degree value, and the KEGG analysis was performed by KOBAS database. In the part of the experiment, CCK-8 was used to detect cell viability and calculate IC_{50} of wogonin on gastric cancer cells, and RT-qPCR was used to verify the regulatory effect

基金项目:广西中医药大学校级课题基金项目(2020QN023)

作者简介:李奉喜(1989—),男,海南东方人,硕士,主治医师。研究方向:胃肠道肿瘤基础及临床研究。

of wogonin on some key targets in gastric cancer cells. **Results** Wogonin had high oral bioavailability and drug-like properties, and the drug was well absorbed. There were 38 common targets of wogonin and gastric cancer, the core targets included AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1), tumor protein p53 (TP53), caspase 3(CASP3), tumor necrosis factor(TNF) and Jun proto-oncogene(JUN). KEGG analysis showed that wogonin may regulate the antitumor effect through PI3K-Akt, p53 and other signaling pathways. CCK-8 results showed that wogonin could inhibit the growth of gastric cancer cells in a concentration-dependent manner (P<0.05). The results of RT-qPCR showed that after wogonin intervention, the expression of AKT1 was significantly down-regulated, and the expression of TP53 was up-regulated (P<0.01). **Conclusion** Wogonin may act on the PI3K/Akt and p53 signaling pathways, regulate the expression of target genes such as *AKT*1 and *TP*53, and play an anti-gastric cancer role.

Key words: Wogonin; Gastric cancer; AKT1; TP53; Network pharmacology

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一，据统计，全球胃癌的发病率和死亡率位列前五，2022年全球新增病例约97万，死亡病例约66万，而我国新增病例及死亡病例占全球病例数近40%，胃癌已成为严重威胁人类的生命健康的重大疾病之一[1-2]。不断提高胃癌的防治水平已成为当前医学面临的严峻问题，充分发挥中医药在胃癌治疗中的特色作用显得十分必要。尽管治疗胃癌的药物、技术以及疗法等不断更新迭代，但仍面临临床疗效不佳、术后肿瘤复发转移导致患者生存时间短、生活质量差等问题。研究[3-4]表明，中医药在药物抗肿瘤治疗中具有增效减毒的作用，在胃癌术后肿瘤复发、转移的治疗，缓解胃癌晚期患者并发症等方面具有确切而积极的疗效，越来越受到研究者重视。

汉黄芩素作为黄芩的主要活性成分之一，属于黄酮类化合物，其以安全性高，抑制肿瘤细胞增殖作用明显，具有抗肿瘤谱广，并能提高患者机体免疫力等特点，成为筛选抗肿瘤药物的研究热点[5]。越来越多的研究表明，汉黄芩素通过调节多种细胞信号通路，对多种肿瘤具有巨大的治疗潜力，如肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌等，可通过抑制细胞生长增殖、血管生成、侵袭及转移，以及促进细胞毒性作用，增加细胞凋亡等潜在的作用机制发挥其抗肿瘤作用[6]。而目前对于汉黄芩素抗胃癌的分子作用机制的研究较少。网络药理学是基于TCMSP平台，通过数据整合与分析，阐明中药有效活性成分、靶点、疾病之间的复杂的交互网络关系，为中药分子药理学研究提供新思路[7]。本研究基于网络药理学，结合生物信息学，筛选汉黄芩素抗胃癌作用的关键基因以及信号通路，并通过细胞实验对筛选结果进行初步验证，探讨汉黄芩素抗胃癌作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 汉黄芩素理化参数及作用靶点获取

利用TCMSP数据库(https://tcmsp-e.com/tcmsp.php)检索“黄芩”，选择主要活性成分“汉黄芩素”，获得该化合物的理化参数及特征信息，并获取相应的蛋白靶点，通过Uniprot数据库(https://www.uniprot.org/)，查询相对应的靶基因。

1.2 胃癌疾病靶点获取

以“gastric cancer”“gastric carcinoma”“gastric adenocarcinoma”为胃癌疾病关键词输入Genecards数据库(http://www.genecards.org/)中，筛选与胃癌密切相关的靶点，以Relevance Score>5为筛选条件。

1.3 汉黄芩素与胃癌交集靶点获取及PPI网络构建

利用R语言Venn图工具包，取得汉黄芩素作用靶点和胃癌相关靶点交集部分，获得其共同靶点，绘制Venn图。将共同靶点导入STRING12.0数据库中(https://cn.string-db.org/)构建蛋白互作网络，并下载TSV文件，导入Cytoscape3.7.0行可视化分析，根据PPI网络中靶点的度值(degree值：与网络中靶点的关键性呈正相关)筛选核心靶点。

1.4 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

将汉黄芩素和胃癌的共同靶点导入KOBAS数据库(http://kobas.cbi.pku.edu.cn/)进行KEGG通路富集分析，根据P值筛选出靶点富集的相关信号通路(P<0.01)，进而通过Cytoscape软件绘图。

1.5　细胞实验

1.5.1　细胞、试剂和仪器　人胃癌细胞(SNU-5)购自江苏凯基生物技术有限公司,IMDM 培养基,胎牛血清(美国 Gibco 公司),TRIzol(美国 Invitrogen 15596-026),氯仿、异丙醇(中国 南京化学试剂有限公司),70% 乙醇(DEPC 处理)、0.1% DEPC Water、PBS(中国江苏凯基生物技术股份有限公司 KGDN6、KGDN4500、KGB500),cDNA 第一链合成试剂盒(日本 TaKaRa RR036B),TB Green® Premix Ex Taq™ Ⅱ (Tli RNaseH Plus)(日本 TaKaRa RR820A),汉黄芩素(曼思特生物科技有限公司,纯度≥98%),96 孔细胞培养板(美国 Corning Incorporated 3599),CCK-8(日本 DOJINDO Laborataries CP736),生物倒置显微镜(日本 OLYMPUS IX51),酶标仪(美国 BioTek ELx800),荧光定量 PCR 循环仪(美国 ABI Step one plus Real time-PCR system)。

1.5.2　细胞培养　SNU-5 细胞培养于 90% IMDM+10%FBS 完全培养基中,于 37 ℃、5%CO_2、饱和湿度的培养箱中常规培养。

1.5.3　CCK-8 法检测细胞活力　将处于对数生长期的 SNU-5 细胞消化、计数、配制成浓度为 2×10^5 个/mL 的细胞悬液接种于 96 孔细胞培养板中,将 96 孔板置于 37 ℃,5%CO_2 培养箱中培养 24 h;每孔加入 100 μL 相应的含药培养基(药物浓度分别为 10、20、40、80、160、320 μM),同时设立阴性对照组,加药 24 h 后,每孔加入 10 μL CCK-8,在培养箱继续培养 2 h,摇床轻轻混匀 10 min,于 λ=450 nm 处,使用酶标仪测定光密度(OD 值),计算抑制率及药物 IC_{50}。

1.5.4　RT-qPCR 检测细胞中 *AKT*1 及 *P*53 mRNA 的表达　取对数生长期细胞,按照 2×10^5 个/mL 的细胞进行铺板,过夜培养后,更换含不同浓度汉黄芩素(0,1/2IC_{50},IC_{50} μM),培养 24 h,弃去培养上清,PBS 清洗 2 次。用 TRIZOL 试剂提取细胞总 RNA,在试剂盒说明书操作下,将 RNA 逆转录生成 cDNA,并进行 RT-qPCR 检测目的基因表达,反应条件为 95 ℃预变性 5 min,95 ℃持续 15 s,60 ℃ 20 s,72 ℃ 40 s,扩增 40 个循环。*GAPDH* 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行分析。引物由江苏凯基生物技术股份有限公司负责合成,引物序列如表 1 所示。

表 1　目的基因与参照基因的引物序列

基因	序列
*AKT*1	Forward:5'-TACTACGCCATGAAGATCCTCAA-3'
	Reverse:5'-CGTACTCCATGACAAAGCAGAG-3'
*TP*53	Forward:5'-CGTGTGGAGTATTTGGATGACAG-3'
	Reverse:5'-ATGTAGTTGTAGTGGATGGTGGT-3'
GAPDH	Forward:5'-CAAATTCCATGGCACCGTCA-3'
	Reverse:5'-AGCATCGCCCCACTTGATTT-3'

1.5.5　统计学方法　采用 SPSS24.0 版本分析数据,实验结果用($\bar{x}\pm s$)表示,组内两两比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　汉黄芩素理化参数及作用靶点获取

从 TCMSP 数据库中获取汉黄芩素药理分子特性,其口服利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,表明汉黄芩素吸收度好(表 2)。利用 TCMSP 数据库检索共获得汉黄芩素 45 个靶点,部分基因展示见表 3。

表 2　汉黄芩素药理分子特性

特性	MW	AlogP	Hdon	Hacc	OB(%)	Caco-2	BBB	DL	TPSA
参数值	284.28	2.59	2	5	30.68	0.79	0.04	0.23	79.90

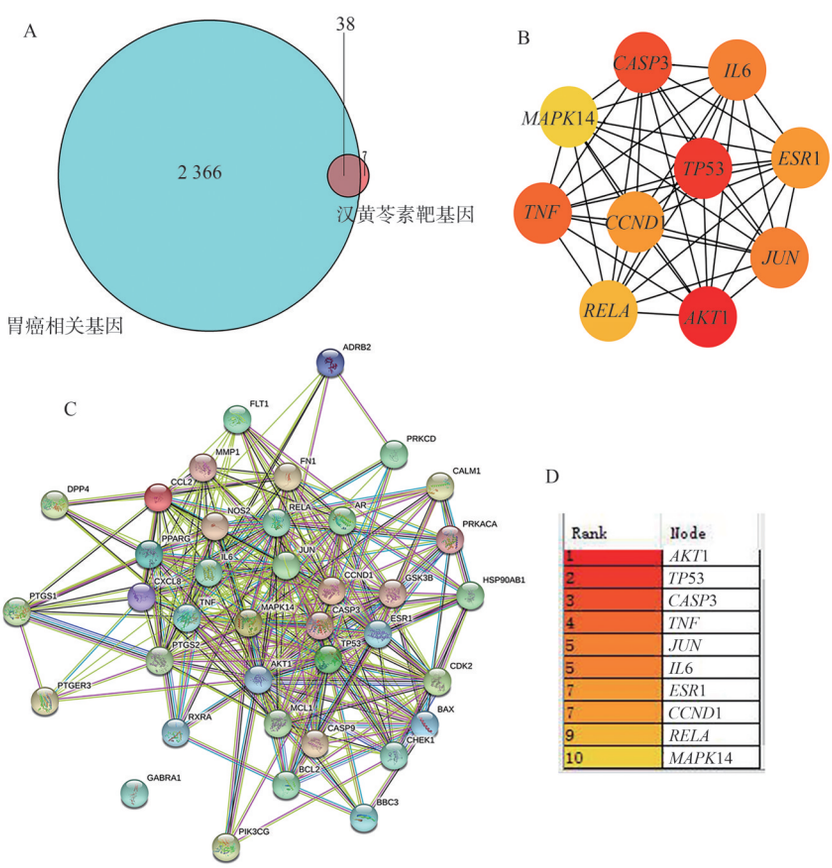
注:MW:Molecular Weight,分子量;AlogP:Partition Coefficient (logP),脂水分配系数;Hdon:Hydrogen Bond Donors,氢键供体数目;Hacc:Hydrogen Bond Acceptors,氢键受体数目;OB(%):Oral Bioavailability,口服生物利用度;Caco-2:Caco-2 Permeability,Caco-2 细胞渗透性;BBB:Blood-Brain Barrier Penetration,血脑屏障穿透性;DL:Drug-Likeness,药物相似性;TPSA:Topological Polar Surface Area,拓扑极性表面积。

2.2　胃癌疾病靶点和汉黄芩素与胃癌交集靶点的获取,以及交集靶点的 PPI 网络构建

在 GeneCards 数据库中限定基因与胃癌的相关性评分≥5,共获得胃癌相关靶点 2 404 个。用 R 语言的 Venn 图工具包取汉黄芩素及胃癌靶点交集部分,共筛选出 38 个共同靶点(图 1A)。将 38 个交集靶点输入 STRING 数据中,构建 PPI 网络(图 1C)。将 STRING 数据库中下载的靶点 tsv 文件导入 Cytoscape 软件中,根据 Degree 值(度值),筛选关键靶点,靶点颜色越深代表其度值越高,前 10 关键基因包括:*AKT*1、*TP*53、*CASP*3、*TNF*、*JUN*、*IL*6、*ESR*1、*CCND*1、*RELA*、*MAPK*14(图 1B、1D)。

表3　汉黄芩素部分靶点基因

中文名	英文名	缩略词
雌激素受体α	Estrogen receptor 1	*ESR*1
前列腺素内过氧化物合酶2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	*PTGS*2
丝裂原活化蛋白激酶14	Mitogen-activated protein kinase 14	*MAPK*14
糖原合成酶激酶3β	Glycogen synthase kinase-3 beta	*GSK3B*
细胞周期蛋白依赖性激酶2	Cell division protein kinase 2	*CDK*2
检查点激酶1	Checkpoint kinase 1	*CHEK*1
β2-肾上腺素受体	Adrenoceptor beta 2	*ADRB*2
AKT丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1	AKT Serine/threonine kinase 1	*AKT*1
细胞周期蛋白D1	Cyclin D1	*CCND*1
B细胞淋巴瘤/白血病基因2	B-cell lymphoma/leukemia gene 2	*Bcl*-2
半胱天冬酶9	Caspase-9	*CASP*9
肿瘤坏死因子	Tumor necrosis factor	*TNF*
Jun原癌基因	Jun proto-oncogene	*JUN*
白细胞介素6	Interleukin-6	*IL*6
半胱天冬酶3	Caspase-3	*CASP*3
肿瘤蛋白p53	Tumor protein p53	*TP*53
基质金属蛋白酶1	Matrix metallopeptidase 1	*MMP*1
CC族趋化因子配体2	CC chemokine ligand 2	*CCL*2
蛋白激酶Cδ型	Protein kinase C delta type	*PRKCD*
CXC族趋化因子配体8	CXC chemokine ligand 8	*CXCL*8

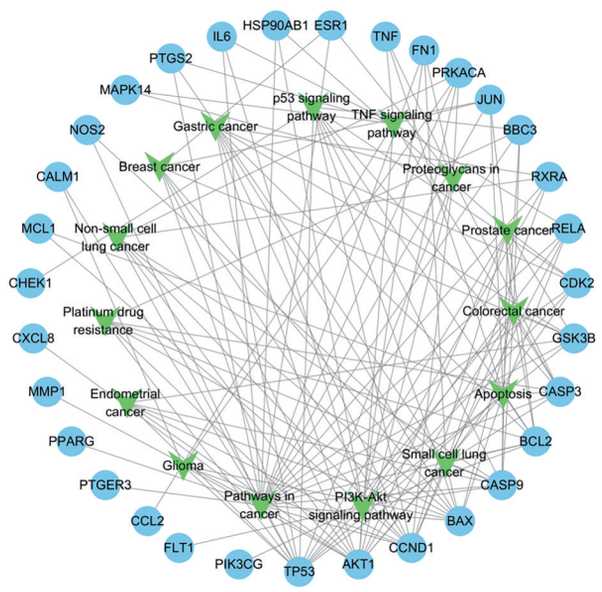


A：胃癌与汉黄芩素交集靶点共38个；C：胃癌与汉黄芩素交集靶点蛋白互作网络图；B、D：交集靶点中前10的关键基因；球形节点代表基因，节点与节点之间的边代表基因间的相互作用，度值即边数，D图中颜D色越深代表度值越大。

图1　关键靶基因的获取及蛋白互作网络图的构建

2.3　KEGG信号通路富集分析

将38个交集靶点导入KOBAS数据库中，行KEGG信号通路富集分析，共筛选出144条信号转导通路(P<0.001)。根据P值的显著性以及与肿瘤密切相关性，显示汉黄芩素主要通过癌症相关信号通路、PI3K-Akt信号通路、p53信号通路、细胞凋亡信号通路以及TNF信号通路等发挥作用，并利用Cytoscape软件展示靶点基因主要富集的信号通路(图2)。



蓝色圆形节点代表汉黄芩素抗胃癌作用靶点，绿色三角形节点代表KEGG富集信号通路。

图2　靶基因KEGG信号通路富集分析及通路中所富集基因

2.4　CCK-8法检测汉黄芩素对SNU-5细胞活性的影响

用汉黄芩素处理SUN-5细胞24 h后，检测结果发现，汉黄芩素能够抑制胃癌细胞的生长增殖，且呈浓度依赖性(P<0.05)。汉黄芩素对胃癌细胞的IC_{50}为91.36 μM(图3)。

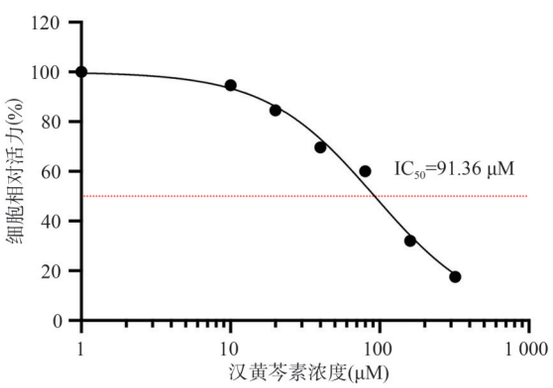
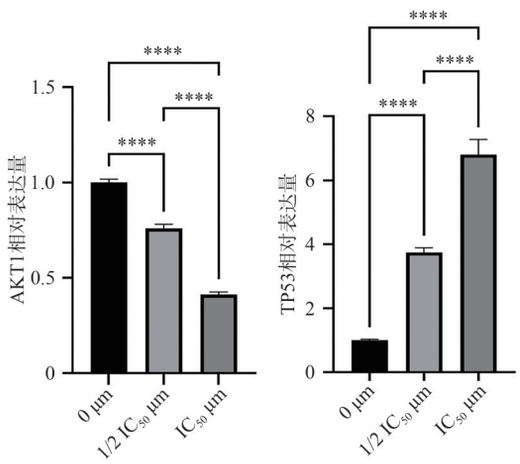


图3　汉黄芩素对胃癌细胞的生长抑制作用

2.5　汉黄芩素对SUN-5细胞中*AKT*1、*TP*53 mRNA表达的影响

PCR实验结果显示，在SUN-5细胞中，与对照组相比，1/2 IC_{50}和IC_{50}浓度的汉黄芩素干预下能够下调*AKT*1基因表达，上调*TP*53基因表达水平(P<0.001，图4)。



****表示P<0.000 1。

图4　汉黄芩素对胃癌细胞中AKT1和TP53表达的影响

3　讨论

胃癌是一种多因素相关疾病[8]，胃癌的中医药防治是我国特色及优势，具有积极作用[9-10]。中药抗胃癌有效成分包括以下几类：中药提取物、黄酮类、生物碱、酯类、皂苷、多糖、酚类等成分[11]。研究表明，西黄浸提液可下调B细胞淋巴瘤/白血病基因2及上调Bcl-2关联X蛋白基因的表达，诱导胃癌细胞凋亡，抑制细胞增殖[12]。三七总皂苷可通过调控胃癌细胞周期及诱导细胞凋亡，抑制细胞的增殖[13]。蒲公英提取物通过下调胃癌细胞LIM结构域蛋白激酶1，基质金属蛋白酶9表达，抑制细胞侵袭及迁移能力[14]。磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin，mTOR)是一条重要的信号通路，有研究[15]发现，红景天苷可通过调控PI3K/Akt通路转导，抑制胃癌细胞的迁移与增殖。所以中药有效成分通过不同的靶点及相关信号通路发挥抗胃癌的机理、机制的研究具有重要意义。

黄芩是多年生草本植物，主要活性成分为黄酮及糖苷[16]，具有抗炎、抗病毒、抗氧化等作用，可通过调控细胞血管生成、凋亡、增殖以及侵袭等发挥

抗肿瘤作用[17]。汉黄芩素作为黄芩的主要活性成分之一，具有广谱的抗肿瘤活性，其可通过调节生长因子、蛋白激酶、转录因子等多个靶点，调控细胞周期、自噬、凋亡及免疫细胞浸润等进程而发挥抗肿瘤作用[6]。研究[18]表明，汉黄芩素可通过调控单羧酸转运蛋白4及缺氧诱导因子-1α表达，介导unc-51样自噬激活激酶1及c-Jun氨基末端激酶的磷酸化[19]，及参与核因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）相关通路[20]，抑制胃癌细胞增殖，增加肿瘤细胞对药物的敏感性。

本研究基于网络药理学筛选出汉黄芩素相关靶点，经PPI网络筛选出*AKT*1、*TP*53、*CASP*3、*TNF*、*JUN*等关键基因是汉黄芩素抗胃癌的主要作用靶点。AKT1是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种主要功能亚型，是PI3K信号通路的核心分子，可通过下游靶基因，双微体同源基因2（murine double minute 2，MDM2）、mTOR、NF-κB抑制细胞凋亡[21]。AKT1在多种肿瘤中表达上调，促使肿瘤细胞增殖、迁移、新血管生成，增加肿瘤细胞耐药的发生[22-24]。汉黄芩素可通过抑制PI3K/Akt信号通路，抑制肿瘤细胞的增殖[25]。大部分肿瘤中存在*TP*53突变[26]。*TP*53的突变频繁预示不良的生存[27]。Caspase-3是一种天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶，活化的Caspase-3可以降解细胞内结构蛋白和功能蛋白，诱导细胞死亡，被认为是凋亡的关键蛋白[28]。研究[30]发现，青蒿素[29]及黄酮类化合物水飞蓟宾等可通过介导Caspase-3的表达，调控胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭等发生。TNF是肿瘤坏死因子，具有多种生物活性的细胞因子，对肿瘤细胞具有明显的细胞毒作用。研究发现，TNF-α可介导PTX3的表达，促进胃癌细胞侵袭、转移[31]。七指蕨乙酸乙酯提取物通过下调TNF-α表达，激活环氧合酶-2/胞质磷脂酶A2/前列腺素E2通路发挥抗胃癌作用[32]。c-JUN是肿瘤中经典的转录因子，可调节肿瘤细胞的生长、迁移、增殖、分化和凋亡等多种细胞功能[33-34]。Torben等人[35]发现，JUN可通过对衰老和炎症相关基因的转录调节，起到抑制及减缓肿瘤的作用。C-Jun可直接调控FOXK1促进胃癌细胞的增殖、侵袭和转移[36]。

KEGG分析结果显示靶基因主要富集在PI3K-Akt、p53以及癌症相关等信号通路。PI3K/Akt和p53信号通路是细胞中极为重要的两种信号调节通路，信号通路的平衡与肿瘤发生、发展及肿瘤细胞耐药等密切相关[37-39]。PI3K/Akt信号通路可通过MDM2介导P53降解，负性调控P53表达水平[30-40]；相反，又可通过10号染色体上缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物基因（phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten，PTEN）/PI3K/Akt信号通路促进P53稳定表达，起到正性调控作用；两者之间的平衡，在肿瘤发生、发展以及预后中发挥极为重要的作用[31]。有趣的是，汉黄芩素可促使*P*53发生乙酰化和磷酸化，阻止MDM2介导的P53泛素化降解，从而提高P53表达水平[41]。而本研究中，结果显示汉黄芩素可抑制AKT1表达，提高p53的稳定表达，是汉黄芩素抗胃癌作用的关键机制，可能通过PI3K/Akt和p53信号通路发挥作用。

作者通过细胞实验初步验证了网络药理学的筛选结果，汉黄芩素提取物具有抑制胃癌细胞增殖作用，在汉黄芩素干预下，胃癌细胞中TP53表达呈稳定上调，AKT1表达水平下降，与上述研究结果相一致，进一步表明AKT1、TP53是汉黄芩素抗胃癌的潜在作用靶点，可能通过调控PI3K/Akt及P53信号通路发挥其抗肿瘤作用。通过以上分析可得知，汉黄芩素抗胃癌作用机制具有多靶点、多通路的特点，通过汉黄芩素发现抗胃癌的新靶点，促进中药有效成分的开发和研究，为治疗胃癌提供新的途径。本研究仅基于网络药理学及初步的细胞实验研究，验证汉黄芩素抗胃癌的潜在作用靶点及可能的分子机制，存在一定的局限性，需要进一步研究。

参考文献：

[1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. A, 2021,71(3):209-249.

[2]郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志，2024,46(3):221-231.

[3]冯颖，吴成亚，李杰. 中医药治疗胃癌的优势及可能机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2017,44(1):200-203.

[4]王玥，赵维哲，栗枭杰，等. 中药联合化疗防治根治术后局部进展期胃癌复发转移的Meta分析[J]. 肿瘤防治研究，2022,49(9):913-922.

[5]张瑛煜，申光焕，崔琳琳，等. 黄酮类化合物结构修饰及抗肿瘤活性研究进展[J]. 化学通报，2023,86(12):1467-1474.

[6]BANIK K, KHATOON E, HARSHA C, et al. Wogonin and its analogs for the prevention and treatment of cancer: A systematic review[J]. Phytotherapy Research, 2022,36(5):

1854-1883.

[7]LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2013, 11(2): 110-120.

[8]GULLO I, GRILLO F, MASTRACCI L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes[J]. Pathologica, 2020, 112(3): 166-185.

[9]张之蕙,费梅.参术解毒汤联合常规治疗对胃癌化疗患者的临床疗效[J].中成药,2021,43(12):3555-3559.

[10]郭心怡,黄雅慧,赵丹,等.中药有效成分对胃癌信号通路的调控机制综述[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(5):628-631+636.

[11]田义敏,周欣,赵超,等.中药有效成分抗胃癌作用机制的研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(15):3584-3593.

[12]唐渊,梁超,蔡清萍.西黄浸提液抑制胃癌SGC-7901细胞增殖的可能机制[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(5):485-489.

[13]高晓会,张亚利,张治业,等.三七总皂苷对人胃癌SGC-7901细胞增殖、侵袭及凋亡的影响[J].西北药学杂志,2019,34(2):245-250.

[14]LU Y Z, YE H M, ZENG H Z, et al. A study on the extraction process of active ingredients from *Akebia* Stem and an analysis of their anti-gastric cancer activity [J]. African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines, 2013, 10(5): 313-317.

[15]游莉,黄薇,池祥波,等.红景天甙通过抑制PI3K/AKT通路促进人胃癌AGS细胞凋亡[J].中国免疫学杂志,2020,36(12):1462-1465.

[16]WANG Z L, WANG S, KUANG Y, et al. A comprehensive review on phytochemistry, pharmacology, and flavonoid biosynthesis of *Scutellaria baicalensis* [J]. Pharmaceutical Biology, 2018, 56(1): 465-484.

[17]孔邦彦,魏立彬,郭青龙.黄芩苷的抗肿瘤作用研究进展[J].药学学报,2021,56(6):1537-1543.

[18]WANG S J, ZHAO J K, REN S, et al. Wogonin affects proliferation and the energy metabolism of SGC-7901 and A549 cells [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2019, 17(1): 911-918.

[19]HONG Z P, WANG L G, WANG H J, et al. Wogonin exacerbates the cytotoxic effect of oxaliplatin by inducing nitrosative stress and autophagy in human gastric cancer cells[J]. Phytomedicine, 2018, 39: 168-175.

[20]CHEN F H, QIN X D, XU G, et al. Reversal of cisplatin resistance in human gastric cancer cells by a wogonin-conjugated Pt(IV) prodrug *via* attenuating Casein Kinase 2-mediated Nuclear Factor-κB pathways[J]. Biochemical Pharmacology, 2017, 135: 50-68.

[21]HERS I, VINCENT E E, TAVARÉ J M. Akt signalling in health and disease[J]. Cellular Signalling, 2011, 23(10): 1515-1527.

[22]REVATHIDEVI S, MUNIRAJAN A K. Akt in cancer: Mediator and more[J]. Seminars in Cancer Biology, 2019, 59: 80-91.

[23]PÉREZ-RAMÍREZ C, CAÑADAS-GARRE M, MOLINA M Á, et al. PTEN and PI3K/AKT in non-small-cell lung cancer[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(16): 1843-1862.

[24]RODRIK-OUTMEZGUINE V S, CHANDARLAPATY S, PAGANO N C, et al. mTOR kinase inhibition causes feedback-dependent biphasic regulation of AKT signaling [J]. Cancer Discovery, 2011, 1(3): 248-259.

[25]ZHANG T L, LIU M M, LIU Q, et al. Wogonin increases gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer by inhibiting Akt pathway [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 1068855.

[26]DONG P X, XU Z J, JIA N, et al. Elevated expression of p53 gain-of-function mutation R175H in endometrial cancer cells can increase the invasive phenotypes by activation of the EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. Molecular Cancer, 2009, 8: 103.

[27]LI Y Q, GUESSOUS F, KWON S, et al. PTEN has tumor-promoting properties in the setting of gain-of-function p53 mutations[J]. Cancer Research, 2008, 68(6): 1723-1731.

[28]YUAN J, SHAHAM S, LEDOUX S, et al. The C. elegans cell death gene ced-3 encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme [J]. Cell, 1993, 75(4): 641-652.

[29]LIANG R, CHEN W, CHEN X Y, et al. Dihydroartemisinin inhibits the tumorigenesis and invasion of gastric cancer by regulating STAT1/KDR/MMP9 and P53/BCL2L1/CASP3/7 pathways [J]. Pathology-Research and Practice, 2021, 218: 153318.

[30]LI R F, YU J M, WANG C J. Silibinin promotes the apoptosis of gastric cancer BGC823 cells through caspase pathway[J]. Journal of B. U. ON., 2017, 22(5): 1148-1153.

[31]CUI X Y, ZHANG H, CAO A N, et al. Cytokine TNF-α promotes invasion and metastasis of gastric cancer by down-regulating Pentraxin3[J]. Journal of Cancer, 2020, 11(7): 1800-1807.

[32]TSAI M M, LIN H C, YU M C, et al. Anticancer effects of *Helminthostachys zeylanica* ethyl acetate extracts on human gastric cancer cells through downregulation of the TNF-α-activated COX-2-cPLA2-PGE_2 pathway [J]. Journal of Cancer, 2021, 12(23): 7052-7068.

(下转第 39 页)