

# 基于网络药理学探讨黄芪对胰腺癌的作用机制

王一休 薛伟杰 刘鹏 胡维昱 李坤 刘奎 杨晨宇 解宇威 徐翔宇 朱呈瞻 曹景玉  
(青岛大学附属医院肝胆胰外科,山东 青岛 266003)

**[摘要]** **目的** 运用网络药理学,探讨黄芪抗胰腺癌的主要活性成分及作用靶点,并预测作用机制及对免疫微环境的影响。**方法** 通过 TCMSPP 数据库筛选黄芪的主要活性成分,并通过 GeneCards 和 OMIM 数据库收集胰腺癌疾病靶点,利用 Cytoscape 软件构建疾病-药物-靶点网络图。通过 String 数据库绘制蛋白相互作用网络并筛选出核心靶点,通过 Human Protein Atlas 和 PROGeneV2 数据库对核心靶点进行蛋白表达及 TCGA 生存分析,进一步通过 TIMER 数据库分析核心靶点与肿瘤免疫细胞浸润的关系。最后利用 Metascape、Bioconductor 平台和 R 语言进行 GO 分子功能分析和 KEGG 通路分析。**结果** 筛选共得到黄芪 20 种活性成分,作用于胰腺癌 56 个靶点。在胰腺癌中,核心靶点 Caspase3 和 MYC 高表达组患者预后明显差于低表达组( $P<0.05$ ),同时,Caspase3 和 MYC 会影响肿瘤免疫细胞在胰腺癌中的浸润情况。分子功能和通路分析结果表明黄芪作用的靶点主要与癌症的调控、细胞凋亡、对类固醇激素的反应、对无机物和有机物的反应等生物过程相关,黄芪通过调节 PI3K-AKT、Erb、MAPK 等通路来影响胰腺癌的发展。**结论** 黄芪对胰腺癌的治疗作用体现了中药多组分、多靶点的特点,为进一步探究其抗胰腺癌的作用机制提供了依据。

**[关键词]** 黄芪;胰腺肿瘤;网络药理学;药效靶点;疾病靶点;信号传导;维恩图;GO 分析;KEGG 分析;药物疗法,计算机辅助

**[中图分类号]** R285;R735.9;R319.1 **[文献标志码]** A

**MECHANISM OF ACTION OF ASTRAGALUS MEMBRANACEUS IN TREATMENT OF PANCREATIC CANCER: AN ANALYSIS BASED ON NETWORK PHARMACOLOGY** WANG Yixiu, XUE Weijie, LIU Peng, HU Weiyu, LI Kun, LIU Kui, YANG Chenyu, XIE Yuwei, XU Xiangyu, ZHU Chengzhan, CAO Jingyu (Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the main active components and targets of Astragalus membranaceus in the treatment of pancreatic cancer based on network pharmacology, and to predict its mechanism of action and influence on immune microenvironment. **Methods** The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology database was used to screen out the main active components of Astragalus membranaceus, GeneCards and OMIM databases were used to collect the targets of pancreatic cancer, and Cytoscape software was used to establish the disease-drug-target network. The String database was used to plot protein-protein interaction network and screen out core targets, the Human Protein Atlas and PROGeneV2 databases were used to perform protein expression and TCGA survival analyses of the core targets, and then the TIMER database was used to analyze the association between core targets and tumor immune cell infiltration. The Metascape and Bioconductor platforms and the R language were used to perform gene ontology (GO) molecular function analysis and KEGG pathway analysis. **Results** A total of 20 active components of Astragalus membranaceus were screened out, which acted on 56 targets of pancreatic cancer. As for the patients with pancreatic cancer, the patients with high expression of the core targets caspase-3 and MYC had a significantly poorer prognosis than those with low expression ( $P<0.05$ ), and in addition, caspase-3 and MYC affected tumor immune cell infiltration in pancreatic cancer. The molecular function and pathway analyses showed that Astragalus membranaceus acted on the targets involved in the biological processes such as cancer regulation, cell apoptosis, response to steroid hormone, and response to inorganic and organic substances, and Astragalus membranaceus affected the progression of pancreatic cancer by regulating the PI3K-AKT, Erb, and MAPK pathways. **Conclusion** Various components and targets are involved in the treatment of pancreatic cancer by Astragalus membranaceus, which provides a basis for further research on its mechanism of action in the treatment of pancreatic cancer.

**[KEY WORDS]** Astragalus membranaceus; Pancreatic neoplasms; Network pharmacology; Efficacy target; Target of disease; Signal transduction; venn diagram analysis; GO analysis; KEGG analysis; Drug therapy, computer-assisted

胰腺癌作为一种恶性程度高、转移能力强、致死率极高且发病隐匿的消化系统肿瘤,病死率在癌症

人群中居第 4 位<sup>[1]</sup>,对于中晚期患者,化疗是主要的治疗手段,但患者不良反应强烈,且预后较差。近年来中药在肿瘤治疗临床应用和基础研究中得到了越来越多的关注,中药及其活性成分可以通过调节细胞多种生物过程,如通过抑制细胞增殖与转移、促进细胞凋亡、调节细胞自噬等达到治疗肿瘤的效果<sup>[2]</sup>。

**[收稿日期]** 2019-10-17; **[修订日期]** 2019-12-11  
**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81600490);中国博士后科学基金面上资助项目(2016M602098)  
**[通讯作者]** 曹景玉,Email: cjj7027@163.com;朱呈瞻,Email: zhuchengz@qduhospital.cn

黄芪始载于《神农本草经》，是一种经典的中药，具有益气升阳、固表止汗、脱毒生肌等功效。研究证明黄芪所含有的多糖类、皂苷类和黄酮类等可以达到抑制肿瘤进展、增强机体免疫调节等功效<sup>[3-4]</sup>。但黄芪治疗胰腺癌的研究较少，其作用机制尚需明确。

网络药理学是一门新兴的药物设计学科，可以通过预测药物活性成分及药效靶点和信号通路，来提高药物疗效和临床试验的成功率，降低药物开发的成本<sup>[5]</sup>。本研究通过网络药理学，构建疾病-药物-靶点网络图，发现靶点间的相互作用和药物作用的信号通路来阐述黄芪治疗胰腺癌的作用机制，为更好地理解中药多组分、多靶点、多途径的机制特点提供方法学支持。

# 1 材料及方法

## 1.1 筛选黄芪活性成分及作用靶点

通过计算系统生物学实验室(TCMSP)<sup>[6]</sup>(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)检索黄芪活性成分，筛选出具有良好口服生物利用度(OB)和类药性(DL)(OB≥30%和 DL≥0.18)<sup>[7]</sup>的活性成分，并在TCMSP中获取各活性成分对应的作用靶点。

## 1.2 筛选胰腺癌相关疾病靶点及黄芪治疗胰腺癌的药效靶点

通过 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)<sup>[8]</sup>以及 OMIM 数据库(<http://www.omim.org/>)<sup>[9]</sup>检索与胰腺癌相关的疾病靶点，去除重复基因，并从中筛选出相关度评分大于 10 的靶点。通过绘制维恩图，获得黄芪对应靶点和胰腺癌相关靶点的交集，即为黄芪治疗胰腺癌的药效靶点。

## 1.3 构建胰腺癌-黄芪-靶点网络及蛋白互作网络

将黄芪活性成分作用的靶点与胰腺癌相关靶点进行映射，利用 Cytoscape v3.7.1 软件<sup>[10]</sup>对黄芪治疗胰腺癌的过程进行可视化分析，构建胰腺癌-黄芪-靶点网络。并将由维恩图获得的药效靶点导入 String 数据库(<https://string-db.org/>)<sup>[11]</sup>，设置相关性分数为 medium confidence，得到药效靶点之间的相互作用关系。

## 1.4 核心靶点研究

进一步研究黄芪作用于胰腺癌的药效靶点，根据蛋白互作关系中的蛋白功能作用次数，对药效靶点进行排序，前 20 位药效靶点作为核心靶点并作图，然后对排序前 2 位核心靶点在胰腺癌发展过程的作用以及影响进行分析。通过 Human Protein Atlas(<https://www.proteinatlas.org/>)平台上的免

疫组化数据库，分析前 2 位的核心靶点在胰腺癌中的蛋白表达情况，并在 PROGeneV2 平台，利用 TCGA 数据库进行预后分析。最后再通过 TIMER 数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)分析前 2 位核心靶点的表达与肿瘤免疫细胞在胰腺癌中浸润程度的关系。

## 1.5 功能和通路分析

通过 Metascape(<http://metascape.org>)、Bioconductor(<http://bioconductor.org/biocLite.R>)平台以及 R 语言对黄芪在胰腺癌中的药效靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析，再根据 *P* value 大小进行排序，最后绘制出排序前 20 位的分子功能和信号通路。

# 2 结 果

## 2.1 黄芪活性成分分析结果

在 TCMSP 数据库当中筛选出 OB≥30%以及 DL≥0.18 的黄芪活性成分 20 种。结果见表 1。

表 1 筛选出的黄芪中良好 OB 和 DL 的活性成分信息		
活性成分名称	OB (%)	DL
Mairin	55.38	0.78
Jaranol	50.83	0.29
Hederagenin	36.91	0.75
(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-dimethyl-17- [(2R, 5S)-5-propan-2-yl]octan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-cyclopenta [a] phenanthren-3-ol	36.23	0.78
isorhamnetin	49.6	0.31
3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48
7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.30
9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	36.74	0.92
(6aR, 11aR)-9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H- benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42
Bifendate	31.10	0.67
formononetin	69.67	0.21
Calycosin	47.75	0.24
Kaempferol	41.88	0.24
FA	68.96	0.71
1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpane	39.05	0.48
quercetin	46.43	0.28
5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.72	0.69
isoflavanone	109.99	0.30
(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	67.67	0.26
isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.28	0.62

## 2.2 黄芪治疗胰腺癌的药效靶点及药效靶点间的蛋白互作关系结果

通过 TCMSP 数据库获得黄芪活性成分作用靶点共 97 个；通过 OMIM 和 GeneCards 数据库检索与胰腺癌相关疾病靶点，去除重复基因后，筛选出相

## 2.4 核心靶点在胰腺癌中的研究

Figure 2 illustrates the interaction between the Astragalus Radix (AR) and various genes associated with pancreatic cancer. The AR is represented by a central purple node, and the genes are represented by blue nodes arranged in a circular pattern. Numerous lines connect the AR node to the gene nodes, indicating interactions. The network is dense, with many overlapping lines connecting the central node to the peripheral nodes.

图3 黄芪-胰腺癌-靶点关系网络

图 1 黄芪治疗胰腺癌的药效靶点维恩图



图2 黄芪治疗胰腺癌药效靶点蛋白互作网络图

### 2.3 疾病-药物-靶点可视化分析结果

Pathway	Number of Genes
RB1	22
NOS3	22
AHR	22
HIF1A	23
PGR	24
CASP9	24
PPARG	26
CASP8	27
RELA	29
AR	29
FOS	31
ERBB2	34
MAPK8	39
IL6	40
VEGFA	41
ESR1	41
EGFR	41
CCND1	41
MYC	42
CASP3	43

图4 黄芪治疗胰腺癌的核心靶点排序结果

## 2.5 核心靶点与胰腺癌免疫细胞浸润关系的分析结果

通过 TIMER 数据库,分析 Caspase3 和 MYC 与胰腺癌免疫细胞浸润关系,结果显示 Caspase3 和 MYC 均与肿瘤纯度(Tumor purity)具有明显相关性( $P<0.05$ ),同时 Caspase3 与 B 细胞的免疫浸润相关,MYC 与 B 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突细胞的免疫浸润相关(图 7)。

## 2.6 黄芪药效靶点的分子功能以及信号通路分析结果

黄芪治疗胰腺癌的药效靶点的分子功能和信号通路分析结果显示,GO 分子功能分析排序前几位



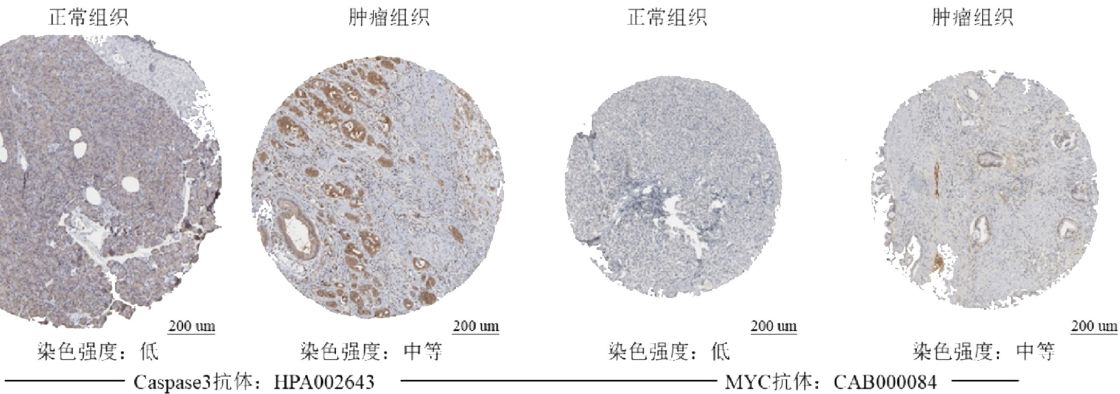


图 5 免疫组化染色分析 Caspase3 和 MYC 在胰腺正常组织和胰腺癌中的表达情况

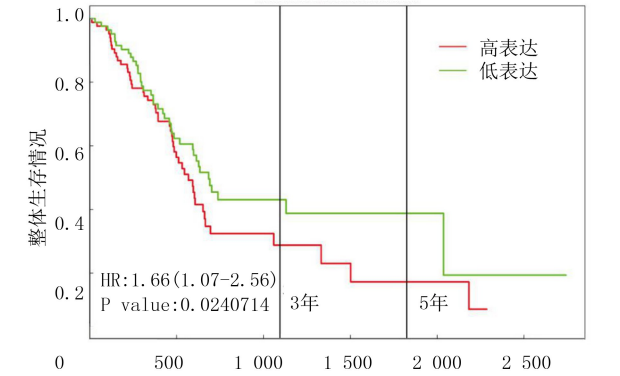


图 6 Caspase3 和 MYC 的表达与胰腺癌预后的关系

的分子功能为:参与癌症中的信号通路(Pathways in cancer)、细胞凋亡(apoptotic signaling pathway)、对类固醇激素的反应(response to steroid hormone)、对无机物的反应(response to inorganic substance)、对有机物的反应(cellular response to organic cyclic compound)(图 8);KEGG 分析的结果及通路图显示,黄芪主要通过 PI3K-AKT(图 9)、Erb、MAPK(图 10)信号通路影响胰腺癌的发生发展,同时也提示黄芪通过调节多种途径达到治疗胰腺癌的效果。

3 讨 论

胰腺癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,被称为“癌中之王”,同时中国也是胰腺癌的高发区<sup>[1]</sup>。晚期胰腺癌患者主要依靠化疗进行抗肿瘤治疗<sup>[12]</sup>,但化疗带来的毒副作用以及对化疗药产生的耐药性,降低了化疗药物的临床应用效果。近年来,黄芪在肿瘤的临床治疗中应用越来越多,但在胰腺癌的治疗中研究还比较少。本研究通过网络药理学探究黄芪中的活性成分及其抗胰腺癌的多靶点、多途径的机制。

本研究结果显示,黄芪具有 20 种活性成分,作用于胰腺癌的 56 个靶点,可见黄芪具有多成分、多靶点的特点,主要活性成分中槲皮素和山奈酚在胰腺癌治疗中发挥着重要作用。槲皮素是一种黄酮类化合物,通过抑制 hnRNPA1 促进溴化结构域和域外结构域(BET)抑制剂的抗胰腺癌特性<sup>[13]</sup>。槲皮素也可以通过诱导 miR-200b-3p 通过 Notch 信号通路逆转 Notch/Numb 比率,抑制细胞的自我更新和分化潜能,将对称细胞分裂转变为非对称细胞分裂,从而抑制胰腺癌的发展<sup>[14]</sup>。山奈酚也是一种

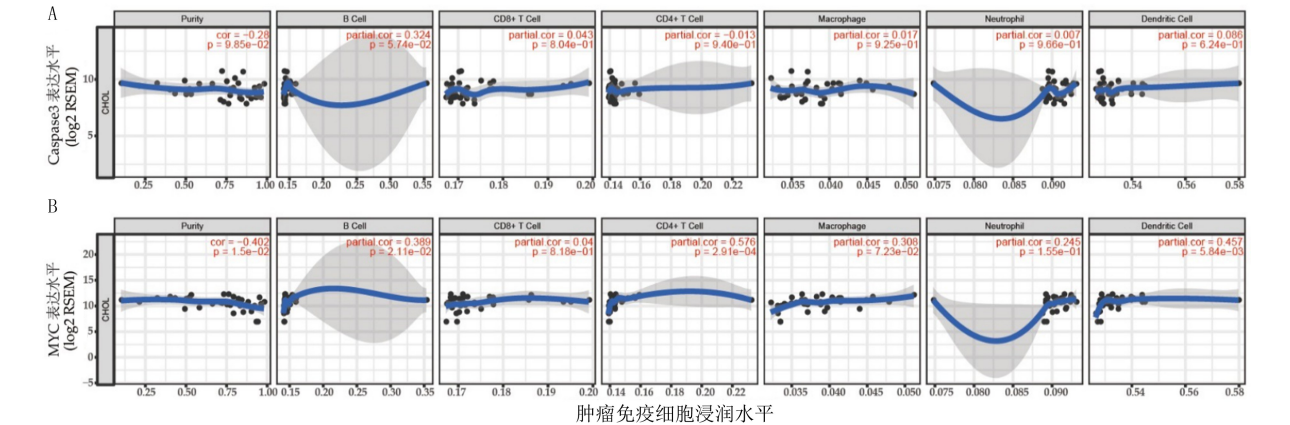


图 7 核心靶点与胰腺癌免疫细胞浸润关系的分析

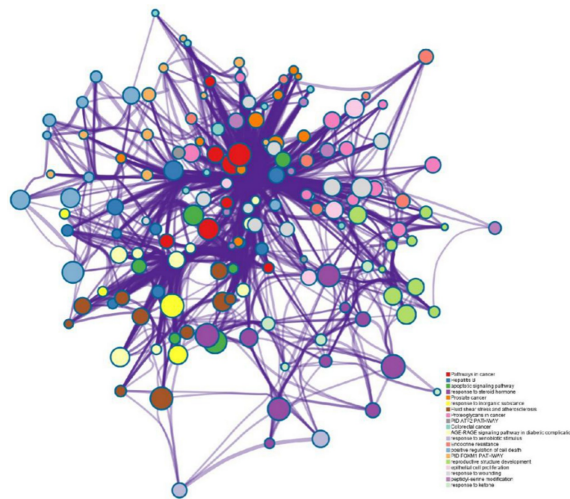


图 8 黄芪治疗胰腺癌的核心靶点 GO 分子功能分析

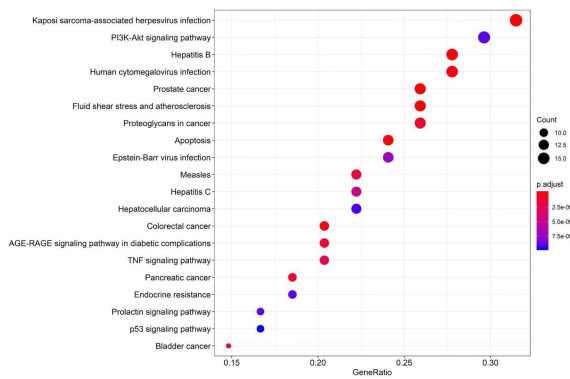


图 9 黄芪治疗胰腺癌的核心靶点 KEGG 通路分析

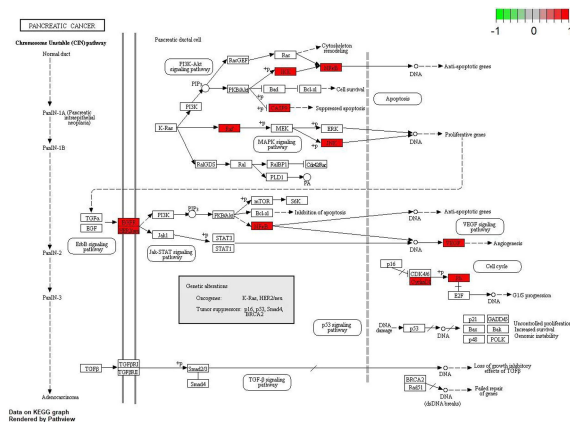


图 10 黄芪治疗胰腺癌的核心靶点信号通路模式图

黄酮类化合物,对多种恶性肿瘤具有显著的抗癌生物活性<sup>[15]</sup>,可以调节癌细胞的多种特性,如细胞凋亡<sup>[16-18]</sup>、细胞周期<sup>[19-20]</sup>和炎症反应等<sup>[21-22]</sup>。在胰腺癌中山奈酚可以通过增加细胞凋亡降低胰腺癌细胞活性。特别是山奈酚在相对低剂量下可以有效抑制人胰腺癌细胞的迁移活性,通过抑制 EGFR 及与其密切相关的 Src、ERK1/2 和 AKT 途径来发挥抗胰腺癌效应<sup>[23]</sup>。

黄芪活性成分作用于胰腺癌的药效靶点相互作用关系网络显示,Caspase3 和 MYC 是关键性的核

心靶点,与其他蛋白有 40 多种交互作用,协同参与抗胰腺癌的生理过程。Caspase3 和 MYC 在胰腺癌中的表达高于胰腺正常组织,且 Caspase3 和 MYC 同时高表达时与胰腺癌患者较差的预后相关,可见 Caspase3 和 MYC 参与胰腺癌病理发展的过程,提示其可以成为黄芪治疗胰腺癌的潜在靶点。进一步分析发现 Caspase3 和 MYC 会影响肿瘤免疫细胞在胰腺癌中的浸润情况,表明其可能通过调节肿瘤微环境来影响胰腺癌的发展。

Caspase3 是一种半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶,在细胞凋亡的执行阶段起核心作用。Caspase-3 在特征性的 Caspase 级联中起主导作用,这是由外源性激活触发的凋亡途径的特征<sup>[24]</sup>,因此激活 Caspase3 表达及发生剪切,可以促进肿瘤细胞的凋亡。MYC 的表达通过不同的机制参与或解除调控,并与癌症增殖和侵袭表型相关,以营养素摄取增加、糖酵解和谷氨酰胺分解增强、脂肪酸和核苷酸合成增加为特征的代谢改变是 MYC 驱动的癌症的特征,溴结构域蛋白对 MYC 的激活可被类药物分子抑制,进而达到抑制体内肿瘤作用<sup>[25]</sup>。因此,黄芪通过作用于 Caspase3 和 MYC 的表达,可以影响胰腺癌的发展。

GO 分析和 KEGG 分析显示,黄芪通过参与癌症的调控、细胞凋亡、对类固醇激素的反应、对无机物和有机物的反应等生物过程影响胰腺癌的发生发展,表明黄芪作为天然中药,参与到多种癌症调控的生物过程,并且促进肿瘤细胞的凋亡,在治疗胰腺癌的网络调控中发挥着重要的作用。同时,对其作用机制研究发现,黄芪主要参与了 PI3K-AKT、Erb、MAPK 信号通路来实现对胰腺癌发展的调控。PI3K-AKT 信号通路在人类多种恶性肿瘤中发挥着重要作用。PI3K-AKT 信号通路被激活后发生磷酸化,将信号传递到下游底物,能够起到调节蛋白翻译、细胞增殖凋亡及上皮间质转化等作用<sup>[26]</sup>。

Erb 信号通路是 EGFR 信号通路中的重要环节。在肿瘤中,EGFR 表达增高,恶性肿瘤细胞中的下游信号传导受到激活,导致转移、生长、增殖、分化和血管生成,促进癌细胞发生和发展<sup>[27]</sup>。此外,黄芪还通过 MAPK 通路调控胰腺癌的进程。此次研究中,KEGG 信号通路模式图显示,影响的关键蛋白是 JNK/MAPK。JNK 可通过促进炎症、细胞增殖与侵袭以及血管生成而发挥致癌作用。JNK 在调节不同的促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白之间的相互作用中起着重要的作用,以响应外部和内部凋亡刺激<sup>[29]</sup>。如上所述,PI3K-AKT、Erb、MAPK 信号通

路可能是黄芪治疗胰腺癌的关键途径,各通路在抗癌过程中发挥着协调作用。

本研究在网络药理学的基础上,对黄芪的活性成分和其对治疗胰腺癌过程中的多靶点、多途径特性进行了探讨,初步解释了黄芪抗胰腺癌的作用机制,为下一步的临床试验和临床应用指明了方向,并提供了理论参考依据。

# [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA A Cancer J Clin, 2019,69(1):7-34.
- [2] 高畅, 杨美春, 莫新欣, 等. 中药及其活性成分在抗肿瘤中对细胞周期影响的研究进展[J]. 中国医疗前沿, 2012,7(5):12-13.
- [3] 王玲丽, 丰华玲, 杨柯, 等. 黄芪生物学及化学成分研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2017,36(6):2581-2585.
- [4] 高云峰, 高娜. 黄芪生理活性成分及其药理作用研究进展[J]. 新农业, 2017(1):20-21.
- [5] ZHANG G B, LI Q Y, CHEN Q L, et al. Network pharmacology: A new approach for Chinese herbal medicine research [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 621423.
- [6] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014,6:13.
- [7] PEI T L, ZHENG C L, HUANG C, et al. Systematic understanding the mechanisms of vitiligo pathogenesis and its treatment by Qubaibabuqi formula[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 190:272-287.
- [8] AMBERGER J S, HAMOSH A. Searching online Mendelian inheritance in man (OMIM): A knowledgebase of human genes and genetic phenotypes[J]. Curr Protoc in Bioinformatics, 2017,58(1):1.2.1-1.2.12.
- [9] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Curr Protoc in Bioinformatics, 2016,54(1):1.30.1-1.30.33.
- [10] SZKLARCZYK D, MORRIS J H, COOK H, et al. The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible [J]. Nucleic Acids Res, 2017,45(D1):D362-D368.
- [11] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003,13(11):2498-2504.
- [12] LIN Q J, YANG F, JIN C, et al. Current status and progress of pancreatic cancer in China[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26):7988-8003.
- [13] PHAM T N D, STEMPEL S, SHIELDS M A, et al. Quercetin enhances the anti-tumor effects of BET inhibitors by sup-

- pressing hnRNPA1[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(17):E4293.
- [14] NWAEBURU C C, ABUKIWAN A, ZHAO Z F, et al. Quercetin-induced miR-200b-3p regulates the mode of self-renewing divisions in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer, 2017,16(1):23.
- [15] LUO H, JIANG B H, KING S M, et al. Inhibition of cell growth and VEGF expression in ovarian cancer cells by flavonoids[J]. Nutr Cancer, 2008,60(6):800-809.
- [16] KIM B W, LEE E R, MIN H M, et al. Sustained ERK activation is involved in the kaempferol-induced apoptosis of breast cancer cells and is more evident under 3-D culture condition [J]. Cancer Biol Ther, 2008,7(7):1080-1089.
- [17] ZHANG Y, CHEN A Y, LI M, et al. Ginkgo biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. J Surg Res, 2008,148(1):17-23.
- [18] RAMOS S. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention[J]. J Nutr Biochem, 2007, 18(7):427-442.
- [19] LUO H, DADDYSMAN M K, RANKIN G O, et al. Kaempferol enhances cisplatin's effect on ovarian cancer cells through promoting apoptosis caused by down regulation of cMyc[J]. Cancer Cell Int, 2010,10:16.
- [20] JUNG P, MENSSEN A, MAYR D, et al. AP4 encodes a c-MYC-inducible repressor of p21 [J]. Proc Natl Acad Sci, 2008,105(39):15046-15051.
- [21] ULRICH C M, BIGLER J, POTTER J D. Non-steroidal antiinflammatory drugs for cancer prevention: Promise, perils and pharmacogenetics[J]. Nat Rev Cancer, 2006,6(2):130-140.
- [22] BOBE G, ALBERT P S, SANSBURY L B, et al. Interleukin-6 as a potential indicator for prevention of high-risk adenoma recurrence by dietary flavonols in the polyp prevention trial[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2010,3(6):764-775.
- [23] LEE J, KIM J H. Kaempferol inhibits pancreatic cancer cell growth and migration through the blockade of EGFR-related pathway in vitro[J]. PLoS One, 2016,11(5):e0155264.
- [24] PERRY D K, SMYTH M J, STENNICKE H R, et al. Zinc is a potent inhibitor of the apoptotic protease, caspase-3. A novel target for zinc in the inhibition of apoptosis[J]. J Biol Chem, 1997,272(30):18530-18533.
- [25] DANG C V. MYC on the path to cancer[J]. Cell, 2012, 149(1):22-35.
- [26] HURVITZ S A, HU Y, O'BRIEN N, et al. Current approaches and future directions in the treatment of HER2-positive breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2013,39(3):219-229.
- [27] HARARI P M, ALLEN G W, BONNER J A. Biology of interactions: Antiepidermal growth factor receptor agents[J]. J Clin Oncol, 2007,25(26):4057-4065.
- [28] DHANASEKARAN D N, REDDY E P. JNK signaling in apoptosis[J]. Oncogene, 2008,27(48):6245-6251.

(本文编辑 耿波 厉建强)