

基于网络药理学、生物信息学及分子对接探究红景天苷治疗肾癌作用及机制

黄睿^{1,2}, 马学真^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²康复大学青岛中心医院, 山东 青岛

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月10日

摘要

肾癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 对传统治疗手段效果有限。红景天苷具有显著的抗肿瘤作用, 能够通过多种途径抑制肿瘤的增殖、迁移、转移, 促进肿瘤细胞的凋亡, 然而其对肾癌的作用及机制鲜有研究。本研究通过网络药理学、生物信息学和分子对接, 整合红景天苷和肾癌相关靶点, 进一步分析红景天苷治疗肾癌的潜在作用靶点和通路。研究结果显示, 红景天苷与肾癌共存在222个交集靶点, 基因本体(Gene Ontology, GO)富集分析主要与蛋白质磷酸化、细胞质、细胞外分泌体、组蛋白H2AXY142激酶活性等569个条目相关; 京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析主要包括癌症通路和代谢通路等; 通过STRING构建蛋白互作网络, Cytoscape软件筛选核心靶点, 排名前5位的核心靶点为EGFR、CASP3、AKT1、GAPDH和SRC; 生存分析结果显示GAPDH和SRC的高表达与肾癌患者的较短生存期显著相关, 而AKT1的高表达则与肾癌患者的较长生存期显著相关; 分子对接结果显示, 前5位核心靶点均能与红景天苷自发结合。研究表明, 红景天苷通过调节GAPDH、SRC、AKT1等核心靶点的表达抑制肾癌, 涉及的主要通路为癌症通路和代谢通路等。

关键词

网络药理学, 生物信息学, 分子对接, 红景天苷, 肾癌

Exploration of the Therapeutic Effect and Mechanism of Salidroside on Renal Cell Carcinoma Based on Network Pharmacology, Bioinformatics and Molecular Docking

Rui Huang^{1,2}, Xuezhen Ma^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 黄睿, 马学真. 基于网络药理学、生物信息学及分子对接探究红景天苷治疗肾癌作用及机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1436-1446. DOI: 10.12677/acm.2025.15123550

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong²Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Central Hospital), Qingdao Shandong

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 10, 2025

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is a common malignant tumor in the urinary system, and it shows limited response to traditional treatment methods. Salidroside has significant anti-tumor effects, which can inhibit the proliferation, migration, and metastasis of tumors and promote the apoptosis of tumor cells through multiple pathways. However, there are few studies on the effects and mechanisms of salidroside on RCC. This study integrates salidroside and RCC-related targets through network pharmacology, bioinformatics, and molecular docking to further analyze the potential targets and pathways of. The results showed that salidroside shared 222 intersection targets with RCC. Gene Ontology (GO) enrichment analysis was mainly related to protein phosphorylation, cytoplasm, extracellular exosomes, histone H2AXY142 kinase activity, etc., with 569 entries; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis mainly included pathways in cancer and metabolic pathways, etc. The protein interaction network was constructed by STRING, and the hub genes were screened by Cytoscape software. The top 5 hub genes were EGFR, CASP3, AKT1, GAPDH, and SRC. The survival analysis showed that high expression of GAPDH and SRC was significantly associated with shorter survival periods of RCC patients, while high expression of AKT1 was significantly associated with longer survival periods. The molecular docking results showed that all the top 5 hub genes spontaneously bound to salidroside. The study indicated that salidroside inhibited RCC by regulating the expression of hub genes such as GAPDH, SRC, and AKT1, involving main pathways such as the pathway in cancer and the metabolic pathway.

Keywords

Network Pharmacology, Bioinformatics, Molecular Docking, Salidroside, Renal Cell Carcinoma

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

肾癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)是一种起源于肾小管上皮细胞的恶性肿瘤, 约占所有恶性肿瘤的2%~3%, 其发病率在全球范围内呈上升趋势[1]。肾癌具有高度的异质性和侵袭性, 约30%的患者在初诊时已发生转移, 而局限性肾癌患者在接受根治性手术后仍有20%~30%会出现复发或转移[2]。由于早期症状不典型, 许多患者确诊时已进展至晚期, 传统放疗和化疗对肾癌的疗效有限。尽管靶向治疗[3]和免疫检查点抑制剂[4]的应用显著改善了晚期肾癌患者的生存预后, 但目前仍存在原发性或继发性耐药的问题。因此, 寻找新的生物标志物和治疗靶点对于提高肾癌的早期诊断率和治疗效果具有重要意义。

近年来, 天然产物及其活性成分在抗肿瘤研究中备受关注。红景天苷(Salidroside)是红景天的主要活性成分, 具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等多种药理活性[5]。研究表明, 红景天苷可通过调控PI3K/AKT、MAPK、JAK2/STAT3等信号通路抑制肿瘤细胞增殖、阻滞肿瘤细胞转移、促进凋亡, 并在肝癌、结直肠癌、胃癌等模型中显示出潜在抗癌作用[6]。然而, 其在肾癌治疗中的具体机制尚不明确, 值得进一步研究。

随着计算机技术和生物信息学的发展,网络药理学(Network Pharmacology)和分子对接(Molecular Docking)已成为中药活性成分作用机制研究的重要工具[7]。中药具有多成分、多靶点、多途径协同作用的特点,而传统药物研发模式通常采用“单靶点、单药物”策略。网络药理学通过整合系统生物学、生物信息学和网络科学,分析药物与疾病之间的多靶点相互作用,从而系统揭示中药及其活性成分的作用机制[8]。分子对接技术则通过计算模拟小分子化合物与生物大分子之间的相互作用,预测其结合模式和亲和力,为潜在药物靶点的发现提供理论依据[9]。

本研究旨在通过网络药理学和分子对接探讨红景天苷在肾癌治疗中的潜在作用,筛选关键靶点,分析其可能的分子机制,以期为肾癌的治疗提供新思路。

2. 材料与方法

2.1. 红景天苷与肾癌的靶点获取

通过 PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)和 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库预测红景天苷的潜在作用靶点,从 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)数据库和 OMIM (<https://www.omim.org/>)数据库检索肾癌相关靶基因,并利用 UniProt (<https://www.uniprot.org/>)数据库对靶点基因进行标准化命名。使用比例韦恩图对二者取交集,获得交集靶点后续分析。

2.2. 基因本体(Gene Ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析

使用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库对交集靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析,分析结果以条形图、气泡图展示。

2.3. 蛋白互作网络(PPI)构建及核心靶点筛选

将交集靶点导入 STRING (<http://string-db.org/>)数据库进行蛋白互作网络分析,将获得的 PPI 网络导入 Cytoscape 软件,应用 cytoHubba 插件,选择 MCC 值排名前 5 的核心靶点进行后续分析。

2.4. 生存分析

将核心靶点分别输入 GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>)数据库,选择肿瘤类型为肾癌的所有病理类型,包括 KICH (Kidney Chromophobe, 肾嫌色细胞癌)、KIRC (Kidney Renal Clear Cell Carcinoma, 肾透明细胞癌)和 KIRP (Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma, 肾乳头状细胞癌),获得各核心靶点的生存曲线图。

2.5. 结合能计算及分子对接可视化

从 RCSB PDB 数据库下载核心靶点的晶体结构,利用 AutoDock Tools 去除水分子并加氢;从 PubChem 获取红景天苷的 3D 结构,转换为对接适用的 PDBQT 格式。采用 AutoDock Vina 进行分子对接并计算结合能,通过 PyMOL 对对接结果进行可视化。

3. 结果

3.1. 红景天苷和肾癌的靶点获取

通过 PharmMapper 和 SwissTargetPrediction 分别获得红景天苷潜在作用靶点 304 个和 107 个,合计 394 个;通过 GeneCards 和 OMIM 数据库获取肾癌相关靶点共 14,028 个。二者取交集后获得 222 个交集靶点(图 1)。

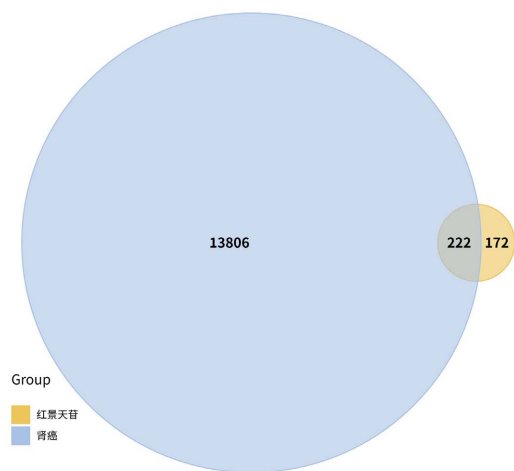
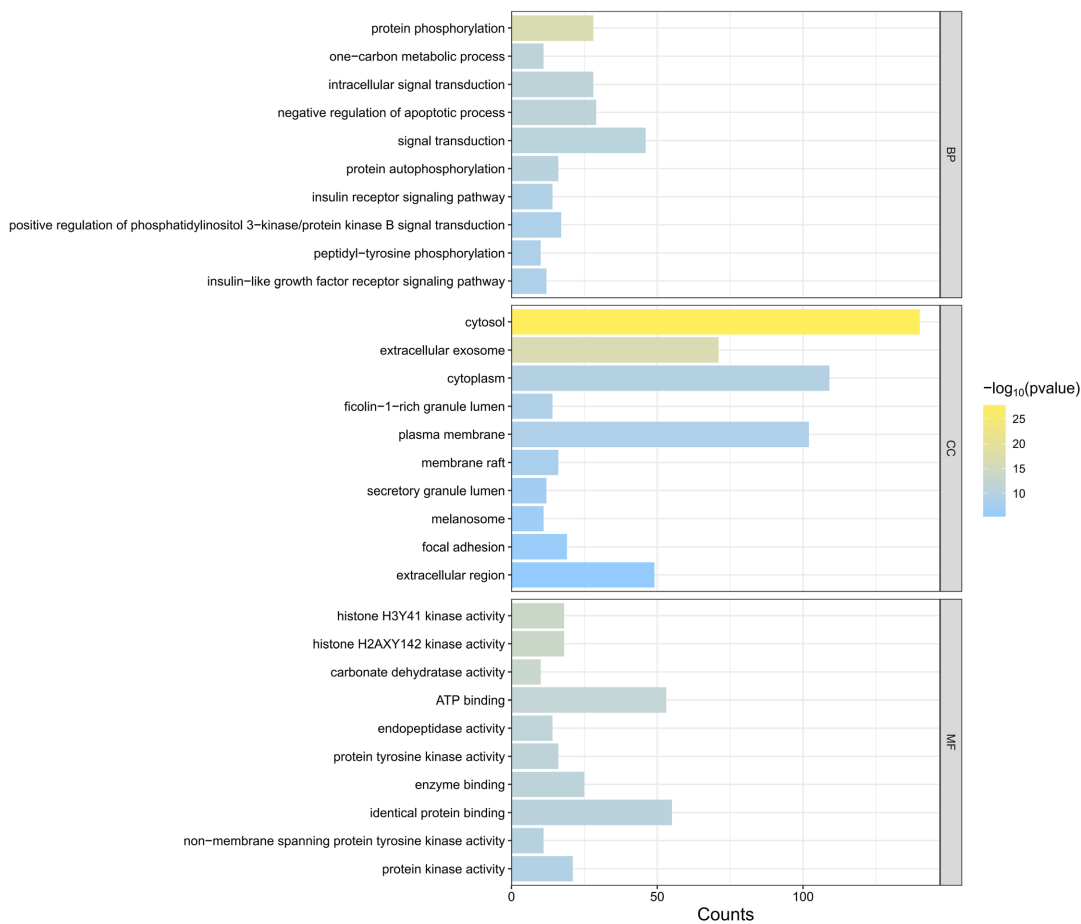


Figure 1. Venn diagram of the intersection targets of salidroside and renal cell carcinoma
图 1. 红景天苷与肾癌的交集靶点韦恩图

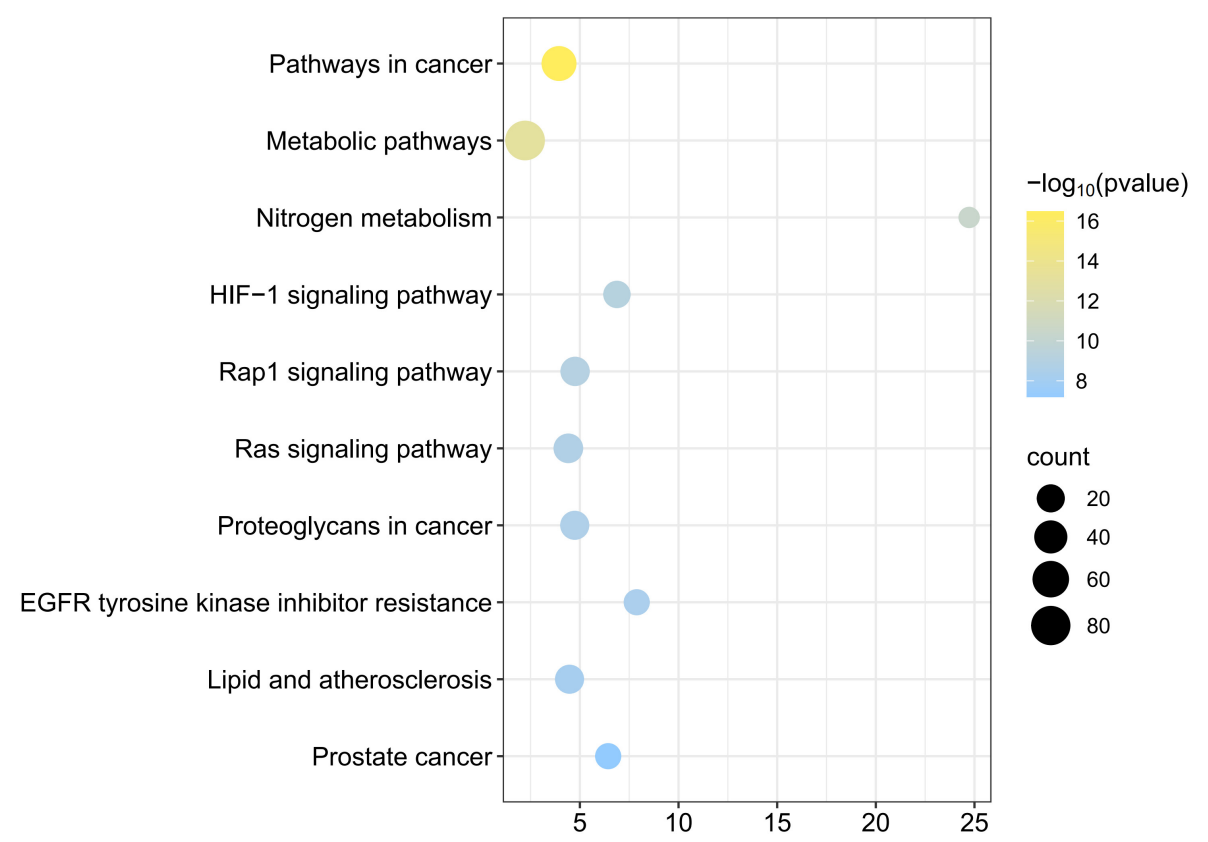
3.2. GO 和 KEGG 富集分析



条带长度代表条目包含的基因数，颜色代表 p 值。

Figure 2. Bar chart of GO enrichment analysis of intersection targets
图 2. 交集靶点的 GO 富集分析条形图

通过 DAVID 数据库对交集靶点进行 GO 富集分析, 根据 p 值筛选具有显著意义的 GO 条目共 569 条。与生物过程(biological process, BP)相关的有 352 条, 主要集中在蛋白质磷酸化、单碳代谢过程和细胞内信号转导等; 与细胞组成(cellular component, CC)相关的有 66 条, 主要与细胞质、细胞外分泌体等有关; 与分子功能(molecular function, MF)相关的有 151 条, 主要与组蛋白 H2AXY142 激酶活性、组蛋白 H3Y41 激酶活性和碳酸脱水酶活性有关。取各分类的前 10 位 GO 条目绘制条形图(图 2)。随后进行 KEGG 通路富集分析, 根据 $p < 0.05$ 共筛选出 251 条通路, 选取其中排名前 10 的通路绘制气泡图(图 3)。如图 3 所示, 富集的 KEGG 通路主要与癌症通路、代谢通路(包括 HIF-1 通路)等有关。



气泡大小表示通路所属的基因个数, 气泡颜色表示 p 值。

Figure 3. Bubble chart of KEGG enrichment analysis of intersection targets
图 3. 交集靶点的 KEGG 富集分析气泡图

3.3. PPI 网络构建及核心靶点筛选

将交集靶点导入 STRING 数据库进行蛋白互作网络分析, 构建 PPI 网络图(图 4)。应用 Cytoscape 软件筛选 HUB 基因(图 5), 根据 MCC 值大小得到红景天苷作用于肾癌的前 5 位 HUB 基因分别为 EGFR、CASP3、AKT1、GAPDH 和 SRC。

3.4. 生存分析结果

应用 GEPIA 数据库分别对 5 个 HUB 基因进行生存分析, 结果见图 6, 发现 AKT1、GAPDH 和 SRC 的表达与肾癌的预后显著关系, 其中 GAPDH 和 SRC 的高表达与患者的较短生存期相关, 而 AKT1 的表达越高, 患者生存期越长。

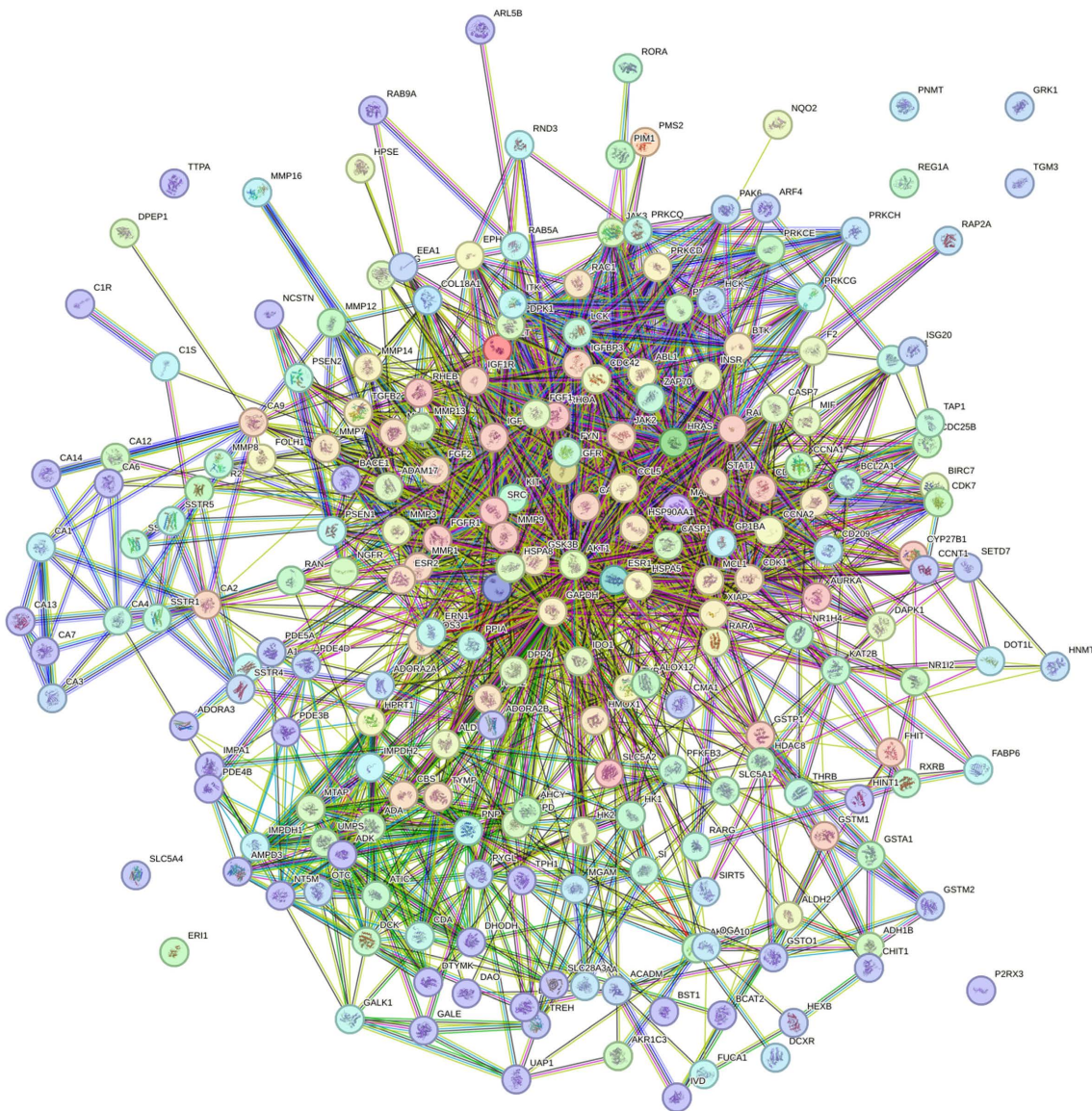


Figure 4. PPI diagram of intersection targets
图 4. 交集靶点的 PPI 图

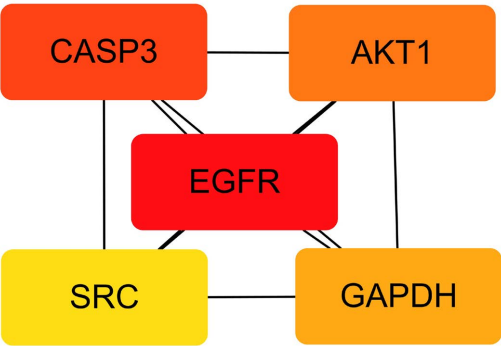


Figure 5. HUB genes
图 5. HUB 基因

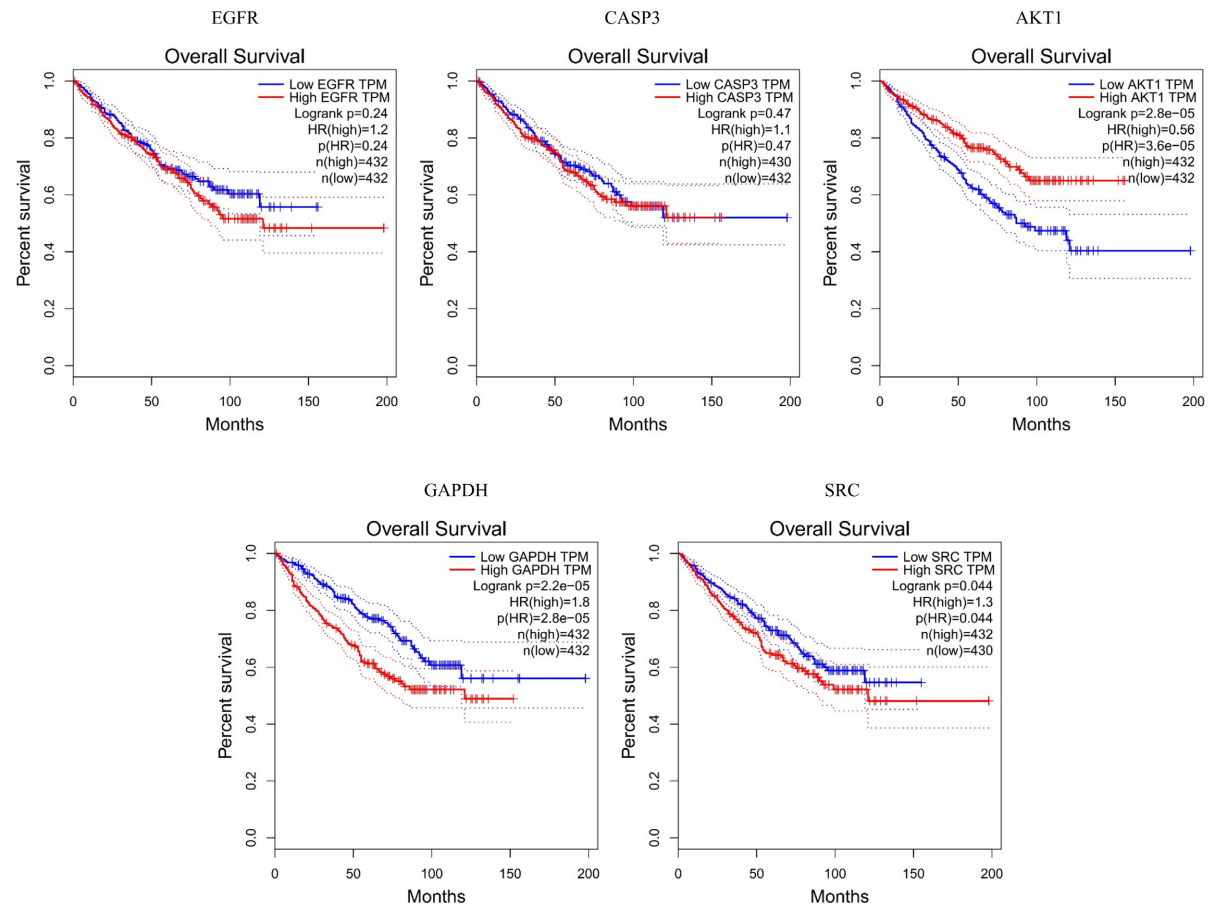


Figure 6. Survival analysis results of HUB genes and renal cell carcinoma
图 6. HUB 基因与肾癌的生存分析结果

3.5. 结合能计算及分子对接结果

将红景天苷与 EGFR、CASP3、AKT1、GAPDH 和 SRC 分别进行分子对接, 计算结合能作为评估对接结果的核心指标, 并将对接结果进行可视化(图 7)。上述 5 个核心靶点的结合能均 <-5 kJ/mol, 提示其与红景天苷能自发结合且有较强结合力。

4. 讨论

肾癌常被称为“代谢性疾病”, 具有显著的代谢重编程特征, 即使在氧气充足的情况下也通过糖酵解代谢葡萄糖, 即发生典型的 Warburg 效应[10]。此外, 研究表明, 在肾癌中, 癌症相关神经浸润预测评分(C-Neural 评分)与其癌症特征评分呈正相关, 神经浸润水平高的癌症样本通常表现出更强的侵袭性、更高的复发和转移风险, 以及更差的预后[11]。本研究通过网络药理学、生物信息学分析、分子对接等方法, 筛选红景天苷作用于肾癌的潜在核心靶点和作用通路。结果显示, 排名前 5 位的核心靶点分别为 EGFR、CASP3、AKT1、GAPDH 和 SRC, 进一步生存分析结果显示与肾癌预后显著相关的靶点是 AKT1、GAPDH 和 SRC。生物信息学分析结果显示与上述作用相关的 GO 过程主要包括蛋白质磷酸化、细胞质、细胞外分泌体、组蛋白 H2AXY142 激酶活性等, KEGG 通路主要包括癌症通路和代谢通路(包括 HIF-1 通路)等。分子对接结果显示, 前 5 位核心靶点均能与红景天苷自发结合。

Figure 7. Molecular docking results and visualization
图 7. 分子对接结果及可视化

GAPDH (Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶)是糖酵解通路的限速酶, 近年来被证实参与肿瘤细胞 Warburg 效应[12], 其高表达可增加肿瘤细胞对葡萄糖的摄取, 为增殖提供充足能量[13]。在肿瘤细胞内 GAPDH 的酶活性能被高浓度维生素 C 抑制, 从而切断肿瘤细胞的能量供应, 使 ATP 产量下降 50%以上, 诱导肿瘤细胞发生“能量危机”而死亡[14]。除此之外, GAPDH 的乙酰化、代谢重编程和表观遗传调控与肿瘤的神经浸润有直接关系。已有研究证实, 胰腺癌一类特殊的癌症相关成纤维细胞(CAFs)的 GAPDH 发生乙酰化修饰从而增强了 GAPDH 活性, 导致 CAFs 的糖酵解能力异常增强, 向外大量分泌乳酸并营造出高乳酸微环境, 驱动组蛋白 H3 发生乳酰化修饰(H3K18la)。作为一种表观遗传标记, H3K18la 会直接结合并激活 L1CAM 和 SLIT1 等促进神经浸润的相关基因的转录, 加速胰腺癌的神经侵犯[15]。HIF-1 信号通路是细胞代谢的“总指挥”, 在缺氧环境下, 稳定的 HIF-1 会结合到超过 100 个靶基因的特定 DNA 序列上, 从而实现对经典代谢途径的精确控制。在缺氧微环境中, HIF-1 α 的稳定蓄积是肾癌细胞 Warburg 效应及维持快速增殖与转移的核心驱动因素。HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合形成有活性的异源二聚体, 作为一个强效的转录因子转移到细胞核内, 特异性结合到一系列下游靶基因的启动子区域, 进而驱动这些基因的转录表达[16]。GAPDH 既是 HIF-1 的下游靶基因, 又是 HIF-1 α 蛋白稳定性的共因子。本研究分析结果提示, 红景天苷可通过抑制 GAPDH 等靶点显著下调 HIF-1 α 及其下游糖酵解关键酶(包括 GAPDH)的表达, 进而抑制葡萄糖摄取、乳酸生成, 并部分恢复线粒体有氧呼吸, 最终削弱肾癌细胞的体外增殖与迁移能力(图 8)。

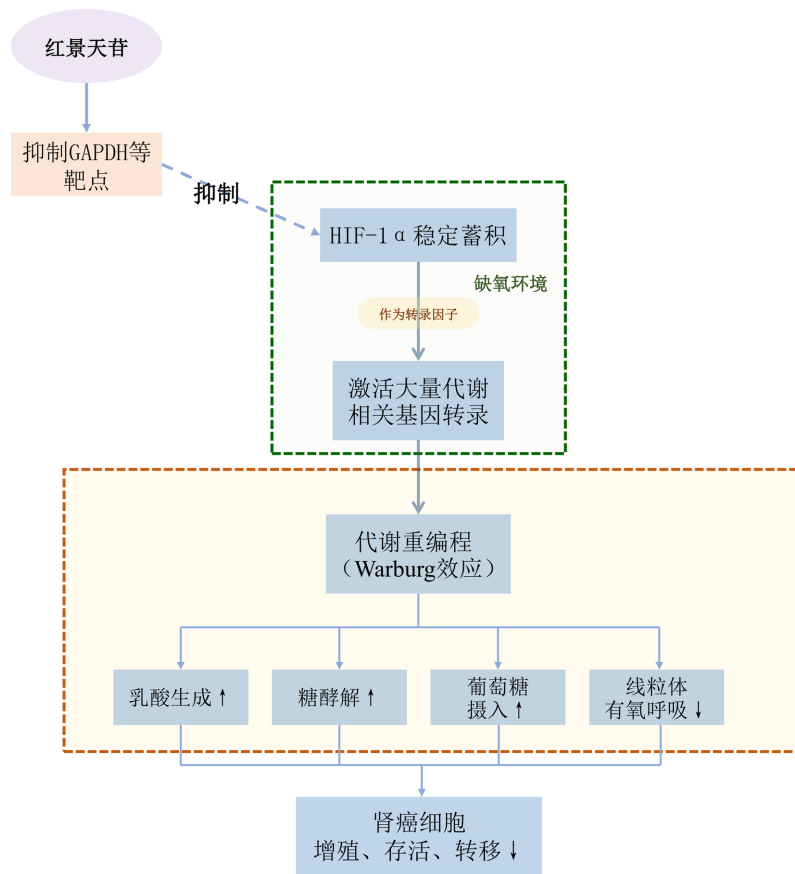


Figure 8. The mechanism of salidroside inhibiting the HIF-1 pathway by blocking GAPDH, which affects the metabolic reprogramming and inhibits the progression of renal cell carcinoma

图 8. 红景天苷通过抑制 GAPDH 阻断 HIF-1 通路影响肾癌代谢重编程并抑制肾癌进展的作用机制图

SRC (Steroid receptor coactivator, 类固醇受体辅激活因子)是 Src 家族蛋白激酶(Src-family kinases, SFKs)的核心成员。作为原癌基因, SRC 可通过 SRC-JAK-STAT3、SRC-Ras MAPK/ERK、SRC-PI3K-AKT-mTOR、SRC-FAK-Paxillin 等途径参与调控细胞增殖、凋亡、迁移、血管生成等关键过程[17]。在肾癌中, SRC 抑制剂塞卡替尼可以阻断迁移相关基因 FAK、P130Cas 和 Paxillin 的激活从而抑制肾癌细胞的迁移, 与舒尼替尼联合应用可以进一步提高迁移抑制效果, 协同抑制细胞生长并降低肾癌细胞的获得性耐药性[18]。本研究结果显示 SRC 高表达与肾癌患者的较差预后显著相关, 提示红景天苷可能通过调节 SRC 的表达水平抑制肾癌的进展。

AKT1 作为经典的原癌基因, 通过调控细胞代谢、增殖及血管生成等过程驱动肿瘤发展[19]。既往研究表明, AKT1 低表达可抑制肾癌细胞的增殖、侵袭与迁移, 并通过阻滞 G1/S 期转换诱导细胞凋亡[20]。然而, Taesoo Choi 等发现 AKT1 高表达与患者较长的无复发生存期和无进展生存期呈正相关[21], 进一步针对肾癌的研究显示, 这种保护性效应应具有显著亚型异质性, Li 团队证实 AKT1 高表达仅与肾透明细胞癌患者的良好生存预后显著相关($p < 0.05$), 而在肾嫌色细胞癌或肾乳头状细胞癌中未观察到类似关联[22]。本研究结果显示 AKT1 的高表达与肾癌患者的较好预后相关, 此结果与传统的 AKT1 促癌作用相悖, 分析其潜在原因可能是数据库未展示患者 TNM 分期、是否接受靶向治疗、肿瘤分级等关键因素, 且生存分析仅为相关性分析, 需要后续进一步通过细胞和动物实验验证 AKT1 对肾癌细胞增殖、转移的直接影响。

5. 结论

本研究通过网络药理学、生物信息学、分子对接等方法分析了红景天苷对肾癌的潜在作用靶点和通路, 结果显示, 红景天苷通过调节 GAPDH、SRC、AKT1 等的表达发挥抑制肾癌的作用, 其主要通路涉及癌症通路和代谢通路等。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Gong, J., Maia, M.C., Dizman, N., Govindarajan, A. and Pal, S.K. (2016) Metastasis in Renal Cell Carcinoma: Biology and Implications for Therapy. *Asian Journal of Urology*, **3**, 286-292. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2016.08.006>
- [3] Halfter, K., Staehler, M., Hölzel, D., Crispin, A. and Schlesinger-Raab, A. (2025) Renal Cell Carcinoma: Prognosis in the Era of Targeted Therapy. *Current Oncology*, **32**, 515. <https://doi.org/10.3390/curroncol32090515>
- [4] Powles, T., Albiges, L., Bex, A., Comperat, E., Grünwald, V., Kanesvaran, R., et al. (2024) Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **35**, 692-706. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.537>
- [5] Zhang, X., Xie, L., Long, J., Xie, Q., Zheng, Y., Liu, K., et al. (2021) Salidroside: A Review of Its Recent Advances in Synthetic Pathways and Pharmacological Properties. *Chemico-Biological Interactions*, **339**, Article ID: 109268. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109268>
- [6] 张玉珂, 刘培民, 王玉萍. 红景天苷抗恶性肿瘤作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(8): 75-78.
- [7] Hopkins, A.L. (2008) Network Pharmacology: The Next Paradigm in Drug Discovery. *Nature Chemical Biology*, **4**, 682-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- [8] Li, S. and Zhang, B. (2013) Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Theory, Methodology and Application. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **11**, 110-120. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(13\)60037-0](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(13)60037-0)
- [9] Meng, X., Zhang, H., Mezei, M. and Cui, M. (2011) Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*, **7**, 146-157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- [10] Chakraborty, S., Balan, M., Sabarwal, A., Choueiri, T.K. and Pal, S. (2021) Metabolic Reprogramming in Renal Cancer: Events of a Metabolic Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188559.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188559>
- [11] Dong, Q., Guo, Y., Lv, C., Ren, L., Chen, B., Wang, Y., *et al.* (2025) Unveiling a Novel Cancer Hallmark by Evaluation of Neural Infiltration in Cancer. *Briefings in Bioinformatics*, **26**, bbaf082. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf082>
 - [12] Zhu, X., Jin, C., Pan, Q. and Hu, X. (2021) Determining the Quantitative Relationship between Glycolysis and GAPDH in Cancer Cells Exhibiting the Warburg Effect. *Journal of Biological Chemistry*, **296**, Article ID: 100369. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100369>
 - [13] Liberti, M.V. and Locasale, J.W. (2016) The Warburg Effect: How Does It Benefit Cancer Cells? *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
 - [14] Yun, J., Mullarky, E., Lu, C., Bosch, K.N., Kavalier, A., Rivera, K., *et al.* (2015) Vitamin C Selectively Kills KRAS and BRAF Mutant Colorectal Cancer Cells by Targeting Gapdh. *Science*, **350**, 1391-1396. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5004>
 - [15] Li, T., Hu, C., Huang, T., Zhou, Y., Tian, Q., Chen, H., *et al.* (2025) Cancer-Associated Fibroblasts Foster a High-Lactate Microenvironment to Drive Perineural Invasion in Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **85**, 2199-2217. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-24-3173>
 - [16] 杨梦思, 周娜, 王志钢, 等. 转录因子 HIF-1 α 及其信号通路在疾病发生中的作用研究进展[J]. 生物技术通报, 2016, 32(8): 8-13.
 - [17] Raji, L., Tetteh, A. and Amin, A.R.M.R. (2023) Role of C-SRC in Carcinogenesis and Drug Resistance. *Cancers*, **16**, Article 32. <https://doi.org/10.3390/cancers16010032>
 - [18] Bai, L., Yang, J.C., Ok, J., Mack, P.C., Kung, H. and Evans, C.P. (2011) Simultaneous Targeting of SRC Kinase and Receptor Tyrosine Kinase Results in Synergistic Inhibition of Renal Cell Carcinoma Proliferation and Migration. *International Journal of Cancer*, **130**, 2693-2702. <https://doi.org/10.1002/ijc.26303>
 - [19] Nicholson, K.M. and Anderson, N.G. (2002) The Protein Kinase B/Akt Signalling Pathway in Human Malignancy. *Cellular Signalling*, **14**, 381-395. [https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(01\)00271-6](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(01)00271-6)
 - [20] Li, Z., Nong, D., Li, B., Wang, H., Li, C., Chen, Z., *et al.* (2022) Effect of AKT Silence on Malignant Biological Behavior of Renal Cell Carcinoma Cells. *BMC Urology*, **22**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01087-4>
 - [21] Choi, T., Yoo, K.H. and Kim, M.S. (2022) Expression of AKT1 Related with Clinicopathological Parameters in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Current Issues in Molecular Biology*, **44**, 4921-4929. <https://doi.org/10.3390/cimb44100334>
 - [22] Li, F., Aljahdali, I.A.M., Zhang, R., Nastiuk, K.L., Krolewski, J.J. and Ling, X. (2021) Kidney Cancer Biomarkers and Targets for Therapeutics: Survivin (BIRC5), XIAP, MCL-1, HIF1 α , HIF2 α , NRF2, MDM2, MDM4, P53, KRAS and AKT in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02026-1>