

基于GEO数据库、网络药理学、分子对接和分子动力学模拟探究陈皮治疗结直肠癌的潜在机制

夏雨桐¹, 宋浩², 肖浩然², 顾德新¹, 王洁滢¹, 王敏^{1*}

¹成都中医药大学附属医院普外科, 四川 成都

²重庆医科大学中医药学院, 重庆

收稿日期: 2026年5月18日; 录用日期: 2026年6月12日; 发布日期: 2026年6月23日

摘要

目的: 通过整合GEO数据库、网络药理学和分子对接技术, 探究陈皮治疗结直肠癌(colorectal cancer)的潜在机制。**方法:** 利用本草组鉴数据库平台(HERB)筛选陈皮的活性成分, 根据活性成分通过SwissTargetPrediction预测靶点, 从Gene Cards、OMIM、TTD、CTD和GEO数据库获取结直肠癌相关疾病靶点; 利用Cytoscape 3.10.4和STRING数据库构建蛋白质互作网络并筛选核心活性成分与关键靶点; 采用R-4.5.2进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析; 运用CADD分子对接平台进行分子对接验证。**结果:** 共获得60个陈皮活性成分、924个对应靶点、4356个结直肠癌靶点和145个有差异的交集靶点。核心活性成分包括柚皮素、(2R)-黄烷酮和橙皮素等57种; 关键靶点包括原癌基因酪氨酸激酶(SRC)、蛋白激酶B(PKB) α (AKT1)、信号转导和转录激活因子3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶1 (ERK2) (MAPK1)等10个基因。富集分析表明, 这些靶点显著富集于磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B (PI3K-Akt)、低氧诱导因子-1 (HIF-1)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路。**结论:** 研究表明, 陈皮通过“多成分-多靶点-多通路”的协同机制, 在抗结直肠癌中发挥潜在作用, 为其后续试验验证及临床应用提供参考。

关键词

GEO数据库, 网络药理学, 分子对接, 陈皮, 结直肠癌

*通讯作者。

Investigation of the Potential Mechanism of Pericarpium Citri Reticulatae in the Treatment of Colorectal Cancer Based on GEO Database, Network Pharmacology, Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation

Yutong Xia¹, Hao Song², Haoran Xiao², Dexin Gu¹, Jieying Wang¹, Min Wang^{1*}

¹Department of General Surgery, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 18, 2026; accepted: June 12, 2026; published: June 23, 2026

Abstract

Objective: To explore the potential mechanism of Pericarpium Citri Reticulatae (Chenpi) in the treatment of colorectal cancer by integrating the GEO database, network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active components of Chenpi were screened via the HERB database platform. Targets were predicted for the active components using SwissTargetPrediction. Colorectal cancer-related disease targets were retrieved from the Gene Cards, OMIM, TTD, CTD and GEO databases. The protein-protein interaction network was constructed, and core active components and key targets were screened using Cytoscape 3.10.4 and the STRING database. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were conducted using R-4.5.2. Molecular docking validation was performed on the CADD molecular docking platform. **Results:** A total of 60 active components of Chenpi, 924 corresponding targets, 4356 colorectal cancer targets and 145 differential overlapping targets were obtained. Fifty-seven core active components were identified, including naringenin, (2R)-flavanone and hesperetin. Ten key genes were determined as critical targets, including proto-oncogene tyrosine-protein kinase (SRC), protein kinase B (PKB) α (AKT1), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and mitogen-activated protein kinase 1 (ERK2) (MAPK1). Enrichment analysis showed that these targets were significantly enriched in the phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B (PI3K-Akt), hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways. **Conclusion:** This study shows that Chenpi plays a potential role in the treatment of colorectal cancer through the synergistic mechanism of “multi-component, multi-target and multi-pathway”, and provides a reference for its further experimental verification and clinical application.

Keywords

GEO Database, Network Pharmacology, Molecular Docking, Pericarpium Citri Reticulatae, Colorectal Cancer

Copyright © 2026 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

结直肠癌是指癌细胞穿透黏膜肌层、浸润至黏膜下层乃至更深层的恶性病变，是第三大常见恶性肿瘤和癌症死亡的第二大原因，发病率呈持续上升趋势[1]。尽管手术、化疗及靶向治疗等手段已取得一定进展，但部分患者仍面临耐药、复发及副作用等问题，因此探寻安全有效的新型治疗策略具有重要意义。中医药在肿瘤防治中展现出独特优势[2]，陈皮作为传统理气健脾药，富含黄酮类、挥发油等活性成分，具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤潜能[3]，但其治疗结直肠癌的具体分子机制尚未系统阐明。

近年来，整合生物信息学与实验验证的研究模式为中药复方及单味药机制解析提供了新路径[4]。基于 GEO 数据库的差异基因分析能够揭示疾病关键靶点[5]；网络药理学可通过“成分-靶点-通路”多维网络预测中药的多靶点调控作用[6][7]；而分子对接技术则能在结构层面验证活性成分与核心靶点的结合能力[8]，三者结合形成从预测到验证的完整研究链条。

本研究拟通过挖掘 GEO 数据库中结直肠癌相关基因谱，结合网络药理学筛选陈皮活性成分与疾病交集靶点，构建调控网络并富集关键通路，最后利用分子对接验证成分与靶点的结合活性，以期系统揭示陈皮干预结直肠癌的潜在机制，为中药现代化研究与临床应用提供科学依据。

2. 资料与方法

2.1. 活性化合物和靶点的收集

通过 HERB 数据库(<http://herb.ac.cn/>)，检索“陈皮”中药获取相应成分。根据获得的活性成分从 SwissADME 平台(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)筛选陈皮的活性化合物及预测相关靶点。利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将靶点名称统一标准化处理，基于 STRING 数据库，获取潜在靶点蛋白质-蛋白质互作关系，设定物种为人类(Homo Sapiens)筛选、构建 PPI 网络。使用 Cytoscape 3.10.4 软件构建“活性化合物-靶点”网络图。

2.2. 结直肠癌相关靶点获取

以“Colorectal Cancer”为关键词，在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)和 CTD (<https://ctdbase.org/>)数据库中检索与结直肠癌相关的疾病靶点合并来自多个数据库的靶点并去除重复项，最终得到结直肠癌的靶点集。

2.3. 陈皮治疗结直肠癌的潜在靶点筛选

2.3.1. GEO 数据集纳入与排除标准

于 NCBI GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)以“Colorectal Cancer”、“Normal Intestinal Mucosa”、“Gene Expression”为关键词检索人类全基因组表达谱数据集，严格按照以下纳入与排除标准筛选。纳入标准：① 物种与组织：仅纳入人类原发性结直肠癌组织与正常肠黏膜/癌旁正常组织配对或非配对的 mRNA 表达谱数据，排除动物、细胞系、类器官数据；② 临床特征：样本为未经术前放化疗、靶向治疗的原发性结直肠癌患者，排除转移癌、复发癌及治疗后样本；③ 检测平台：基于 Affymetrix 或 Illumina 等主流芯片平台的全转录组 mRNA 表达数据，排除 miRNA、lncRNA、甲基化、蛋白质组等非

mRNA 数据；④ 数据质量：表达矩阵无批量缺失，缺失率 < 20%，样本临床信息完整，可进行标准化及差异分析；⑤ 样本量：结直肠癌组样本量 ≥ 15 ，正常对照组样本量 ≥ 10 ，保证差异分析统计效能。排除标准：① 非人类物种、细胞系、移植瘤、类器官模型的数据集；② 仅含转移灶、复发癌、新辅助治疗后样本，无原发癌与正常对照的数据；③ 非 mRNA 表达谱数据(甲基化、miRNA、代谢组、蛋白组等)；④ 样本量不足、数据缺失严重、临床信息不完整无法校正的数据；⑤ 同一研究重复上传、未经过平台标准化的原始数据。

2.3.2. 数据集筛选结果

依据上述标准，最终纳入 GSE41328、GSE44076、GSE74602、GSE160988 共 4 个高质量结直肠癌基因表达芯片数据集，均包含原发性结直肠癌组织与正常肠黏膜对照，可用于后续差异表达分析。

2.3.3. 差异表达基因分析

使用 R-4.5.2 软件对 4 个数据集分别进行背景校正、标准化与汇总，以 $|\log FC| > 1$ 且 $\text{Padj} < 0.05$ 为阈值，筛选结直肠癌组与对照组间的显著差异表达基因。绘制陈皮活性成分靶点、结直肠癌疾病靶点与差异表达基因的韦恩图，取三者交集作为陈皮治疗结直肠癌的潜在作用靶点。

2.4. “中药 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络构建与核心活性成分筛选

运用 Cytoscape 3.10.4 软件，将活性成分、靶点、KEGG 通路和结直肠癌等导入，构建“中药 - 活性成分 - 靶点 - 疾病 - KEGG 通路”网络图。并利用“Network Analyzer”筛选出连接度较高的核心活性成分。

2.5. GO 和 KEGG 富集分析

使用 RStudio 软件中“circlize”、“RColorBrewer”、“Complex Heatmap”、“dplyr”、“ggpubr”等软件包，对陈皮治疗结直肠癌的潜在靶点进行 GO 和 KEGG 的分析。在筛选条件设定为 $\text{Padj} < 0.05$ 的基础上，获得富集结果，并进行可视化处理。

2.6. 分子对接

从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取核心活性成分的 3D 结构，PDB 数据库获取靶点结构(<https://www.rcsb.org/>)，采用分子对接平台(<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/index.php>)完成分子对接，依据结合能筛选高亲和力复合物，并进行可视化分析。

2.7. 分子动力学模拟

蛋白质 - 配体复合物的分子动力学(MD)模拟在 GROMACS 2025.3 软件包[9]中进行。体系置于周期性边界立方盒中，采用 AMBER14SB 力场和 TIP3P 水模型进行溶剂化。配体的原子分电荷和优化分子几何结构通过使用 ORCA 程序(6.0 版本)[10][11]进行的量子力学(QM)计算获得。本研究采用分子力学泊松 - 玻尔兹曼表面积(MM-PBSA)方法计算结合自由能(ΔG_{bind})，这是一种高效的计算框架，适用于评估蛋白质 - 配体复合物的结合亲和力。并进一步构建二维(2D)及三维(3D)自由能地貌图(FEL)，以可视化复合物构象稳定性。这些地貌图以回旋半径(Rg)和均方根偏差(RMSD)为坐标，显示体系在构象空间中的自由能分布。深蓝色低洼区域指示全局自由能最小值，对应最优热力学稳定构象。

3. 结果与分析

3.1. 陈皮活性成分及对应靶点获取

从 Herb 数据库获得陈皮成分 136 个，筛选后得到 60 个活性化合物，主要成分信息见表 1。根据

UniProt 数据库对相关成分靶点名称采取标准化处理, 获得陈皮对应靶点 924 个。

Table 1. Information on main active ingredients of Pericarpium Citri Reticulatae

表 1. 陈皮活性主要成分信息

化合物名称	化合物编号	化合物名称	化合物编号
Vitamin c	HBIN048047	P-cymen-8-ol	HBIN039004
6-hepten-1-ol	HBIN012375	(r)-p-menth-1-en-4-ol	HBIN042501
Hmf	HBIN029444	Terpinen-4-ol	HBIN045972
P-coumaric acid	HBIN038995	Alpha-terpineol	HBIN015704
Flavonol	HBIN026565	(l)-alpha-terpineol	HBIN032583
Benzyl alcohol	HBIN017844	Terpineol	HBIN045976
Naringenin	HBIN036366	[(3r)-3,7-dimethyloct-6-enyl] butanoate	HBIN009500
(2r)-flavanone	HBIN006545	(2s)-2-ethoxypentane	HBIN006593
2-(2-butynyl)-cyclohexanone	HBIN003688	3-decyn-2-ol	HBIN008418
Perillaldehyde	HBIN039229	Oya	HBIN038534
Beta-terpineol	HBIN018338	Dodec-2-enal	HBIN024363
Isoprenol	HBIN031051	Decanal	HBIN022899
Alpha-sinensal	HBIN015673	Undecanal	HBIN047528
Citral	HBIN020976	Antak	HBIN016265
Neral	HBIN036780	Octanol	HBIN037796
Geraniol	HBIN027528	Dep	HBIN023404
Neryl acetate	HBIN036819	Eufin	HBIN026061
(r)-linalool	HBIN033265	Dimethyl anthranilate	HBIN024054
22410-74-8	HBIN003647	Synepherine	HBIN045246
4-acetylbenzoic acid	HBIN010168	Synephrine	HBIN045247
N-methylisopelletierine	HBIN037096	N-methyltyramine	HBIN037127
L-leucine	HBIN033427	Isovanillic acid	HBIN031339
Dibp	HBIN023623	Atsudaikai	HBIN017337
(r)-citronellal	HBIN041971	Hepta-3	HBIN029058
(e)-linalol pyranoxide	HBIN025000	Nobiletin	HBIN037171
Obacunone	HBIN037642	No-biletin	HBIN037172
Limonin	HBIN033253	DHPMPC	HBIN011258
O-thymol	HBIN038398	Citromitin	HBIN020991
Thymol	HBIN046387	Vanillin	HBIN047744

3.2. 结直肠癌疾病靶点获取

从 GEO 数据库获得结直肠癌 2705 个差异表达靶点, 上调 480 个, 下调 597 个, 不显著 1628 个(图 1)。分别在 Gene Cards、OMIM、TTD 和 CTD 数据库检索到结直肠癌疾病靶点 4167、200、226 和 32 个,

剔除重复后，共得到结直肠癌疾病靶点 4356 个(图 2)。

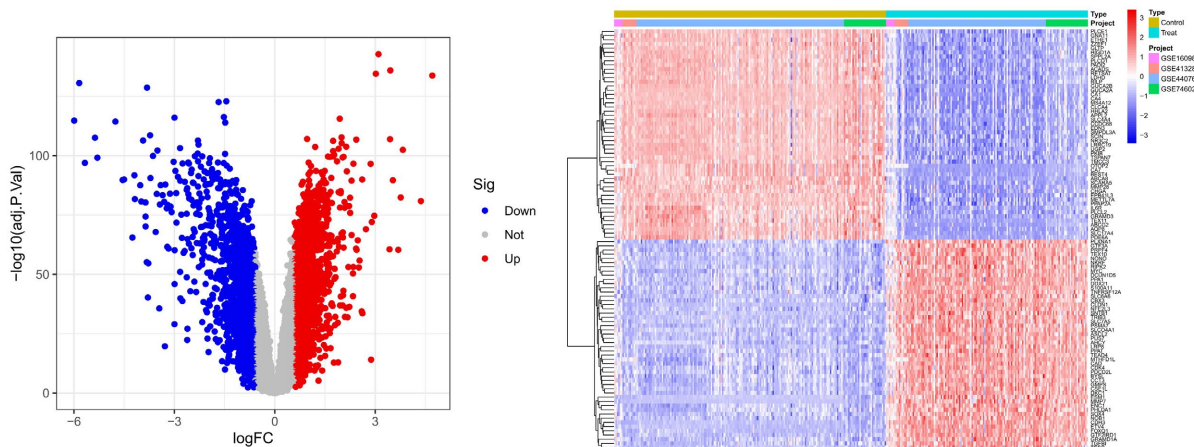


Figure 1. Heat maps and volcano maps of colorectal cancer data analysis based on GSE41328, GSE44076, GSE74602 and GSE160988 datasets

图 1. GSE41328、GSE44076、GSE74602、GSE160988 对结直肠癌数据分析热图和火山图

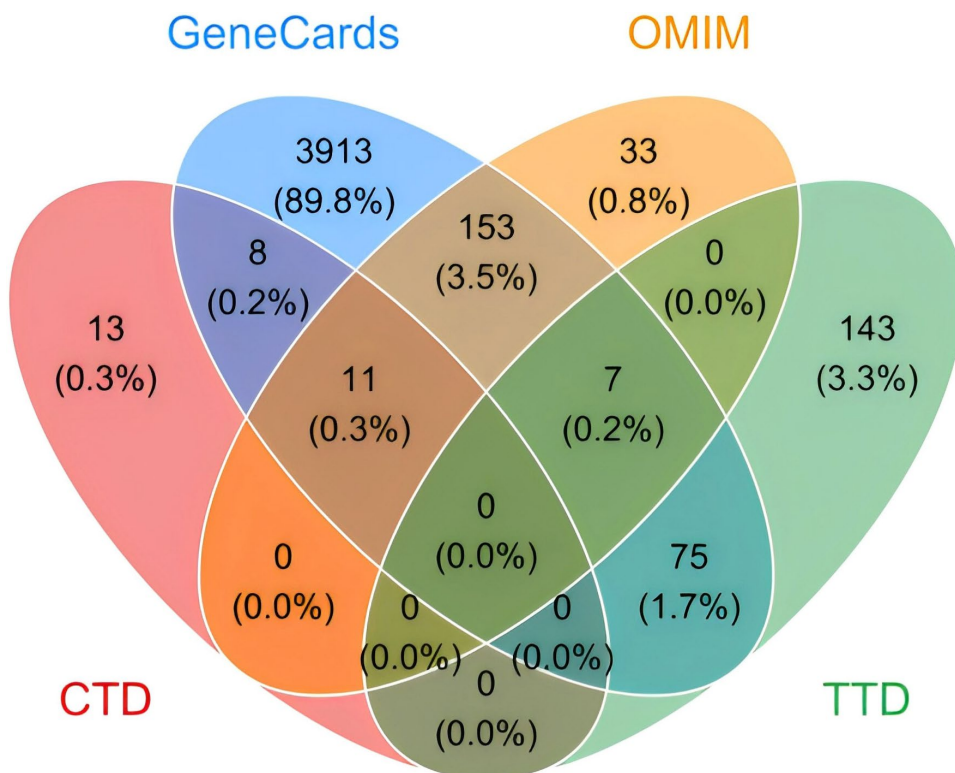


Figure 2. Venn diagram of target numbers obtained from different databases

图 2. 不同数据库靶点获取数目韦恩图

3.3. 陈皮治疗牛结直肠癌疾病的潜在靶点获取

通过对 924 种陈皮有效成分的靶点与 4356 个结直肠癌相关疾病靶点进行交集分析，最终识别出 473 个潜在的作用靶点，见图 3。

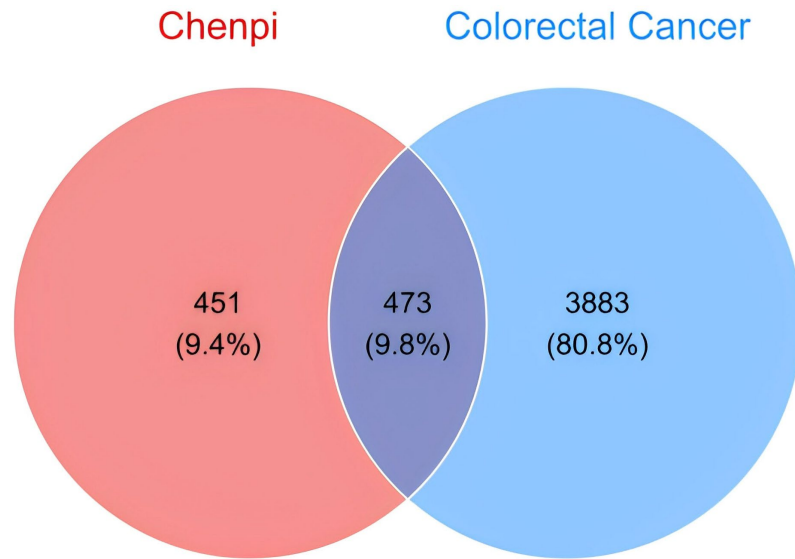


Figure 3. Venn diagram of the number of “Chenpi-disease” targets
图 3. “陈皮 - 疾病” 靶点数目韦恩图

3.4. “陈皮 - 活性成分 - 潜在靶点 - 疾病” 网络构建及核心成分的筛选

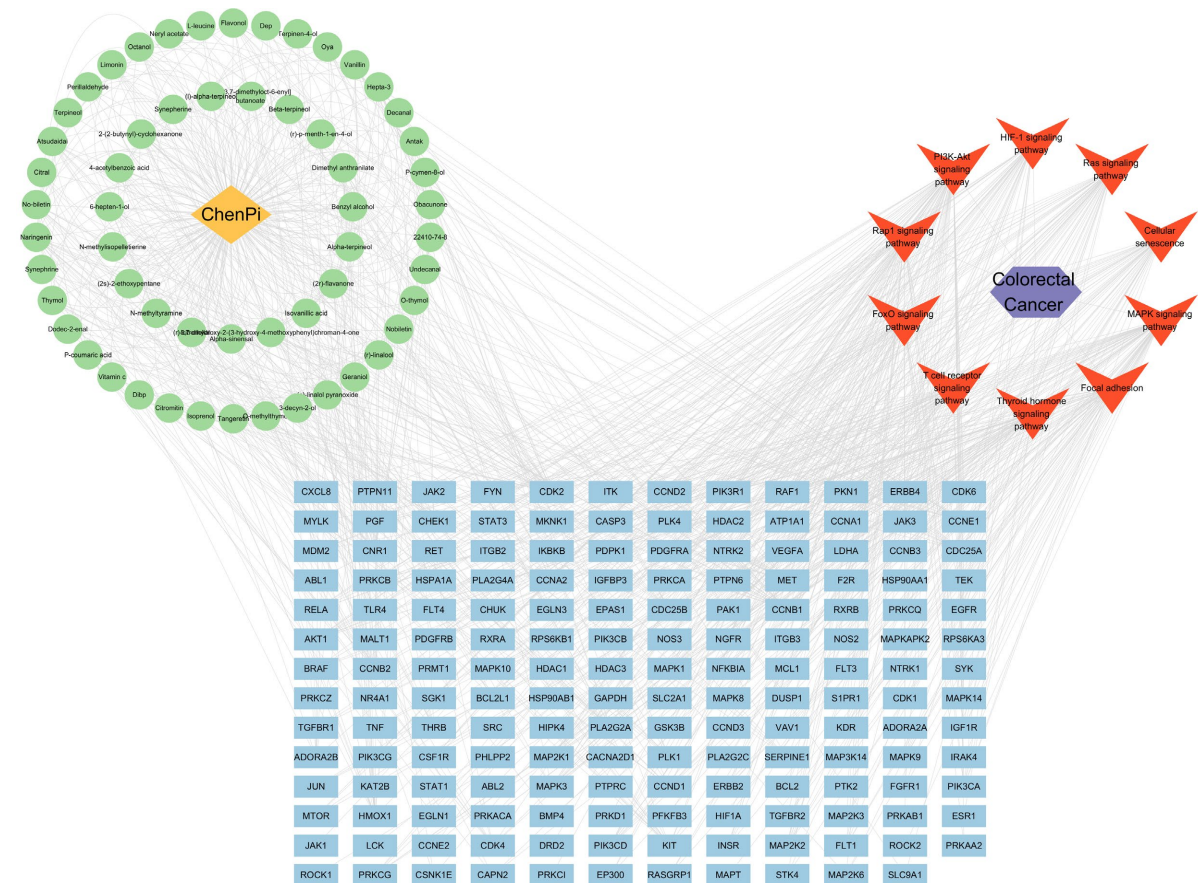


Figure 4. Network diagram of “Chenpi-active ingredients-potential targets-disease-KEGG pathways”
图 4. “陈皮 - 活性成分 - 潜在靶点 - 疾病 - KEGG 通路” 网络图

在“陈皮-活性成分-潜在靶点-疾病-KEGG通路”互动网络中,识别出236个节点和991条边(图4)。通过对网络的拓扑分析,得到57个核心活性成分。包括柚皮素、(2R)-黄烷酮、7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one、No-biletin、川陈皮素、Hepta-3、邻氨基苯甲酸甲酯、Atsudaidai、2-(2-丁炔基)环己酮等。

3.5. PPI网络构建及关键靶点的筛选(见图5、图6)

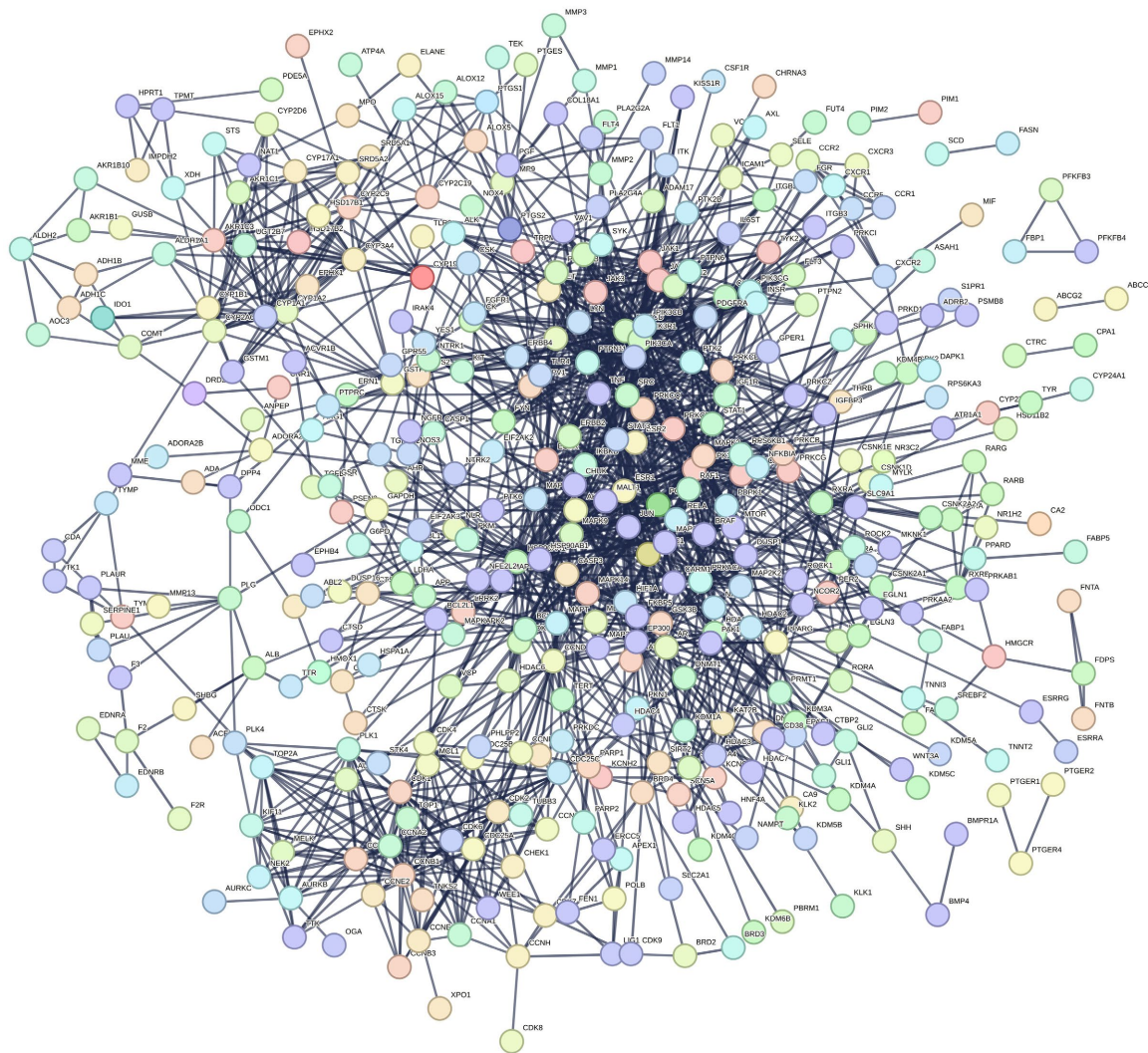


Figure 5. PPI network
图 5. PPI 网络

PPI网络包含401个节点和1679条边。关键节点筛选阈值设定依据:本研究采用Cytoscape 3.10.4软件Network Analyzer插件计算PPI网络拓扑参数,所有精确到小数的阈值均基于网络全量拓扑数据的统计学分布(中位数、上四分位数、均值±标准差)标准化计算确定,无主观随意设定,具体阈值设定逻辑如下:度中心性(DC > 5.000): DC代表节点直接互动边数,阈值取全网络DC值上四分位数,保留直接关联靶点最多的核心节点;介数中心性(BC > 168.997): BC代表节点调控网络信息流动的能力,阈值取全网络BC值均值+标准差,保留掌控全局信号传导的枢纽节点;接近中心性(CC > 0.268): CC代表节

点与全网络节点的最短路径效率, 阈值取全网络 CC 值中位数, 保留信号传递最快的核心节点; 特征向量中心性(EC>0.005): EC 代表节点与其他核心节点的关联程度, 阈值取全网络 EC 值有效下限, 剔除与核心模块脱钩的边缘节点; 局部平均连通性(LAC>2): LAC 代表节点局部子网络的紧密程度, 取基础整数阈值 2, 保留局部互动密集的节点; 网络中心性(NC>2.917): NC 综合反映节点核心地位, 阈值取全网络 NC 值上四分位数, 锁定网络最核心调控节点。在上述阈值条件下, 筛选出由 93 个节点和 623 条边构成的核心子网络; 结合拓扑权重与结直肠癌通路关联度, 最终识别出 SRC、STAT3、PIK3R1、PIK3CA、AKT1 等 5 个关键靶点(图 5、图 6)。

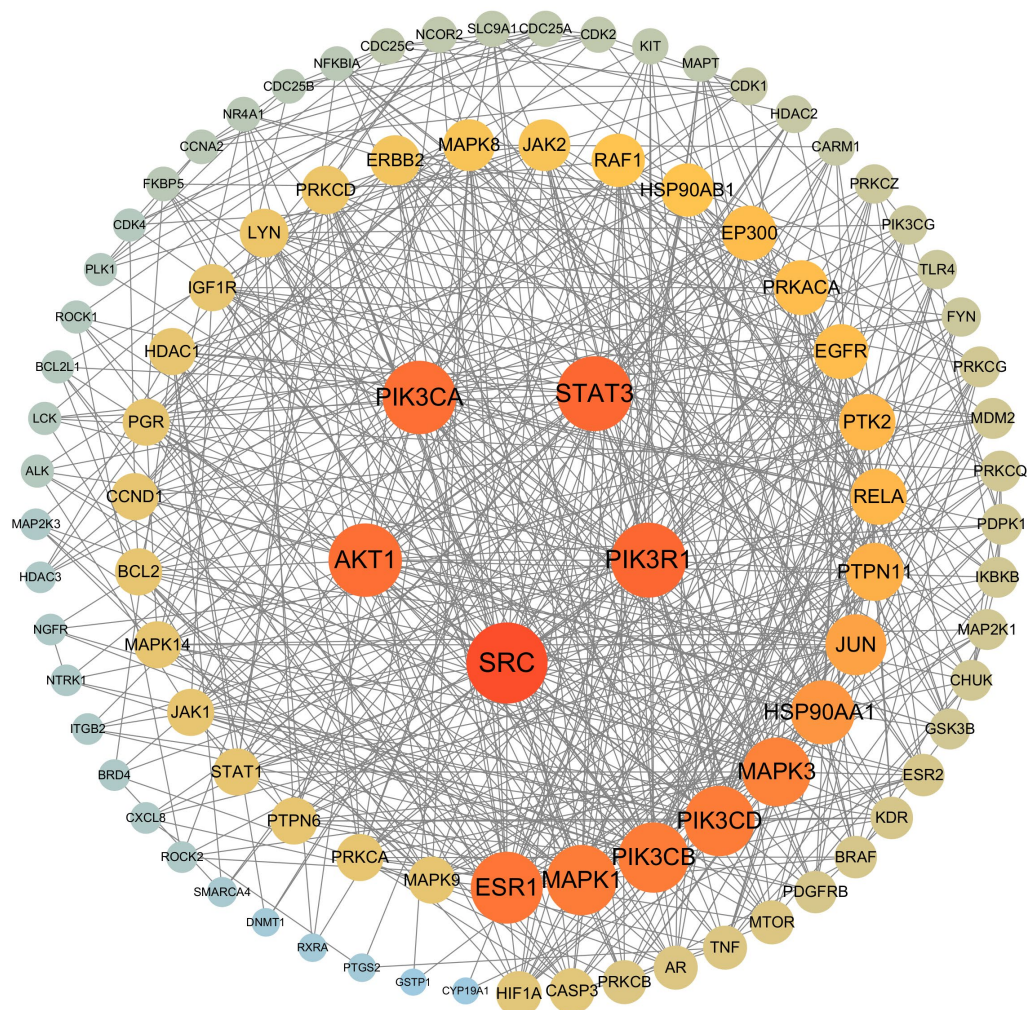


Figure 6. Screening network of key targets
图 6. 关键靶点筛选网络

3.6. GO 和 KEGG 富集分析结果

生物学过程(BP)主要包括对肽激素的响应、细胞对肽激素刺激的响应、磷代谢过程的正向调控和磷酸盐代谢过程的正向调控等。细胞组分(CC)主要涉及膜筏、蛋白激酶复合体、膜微区和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合体等。分子功能(MF)主要包括组蛋白激酶活性、组蛋白 H3 激酶活性、组蛋白 H2AX 激酶活性和蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性等, 见图 7。

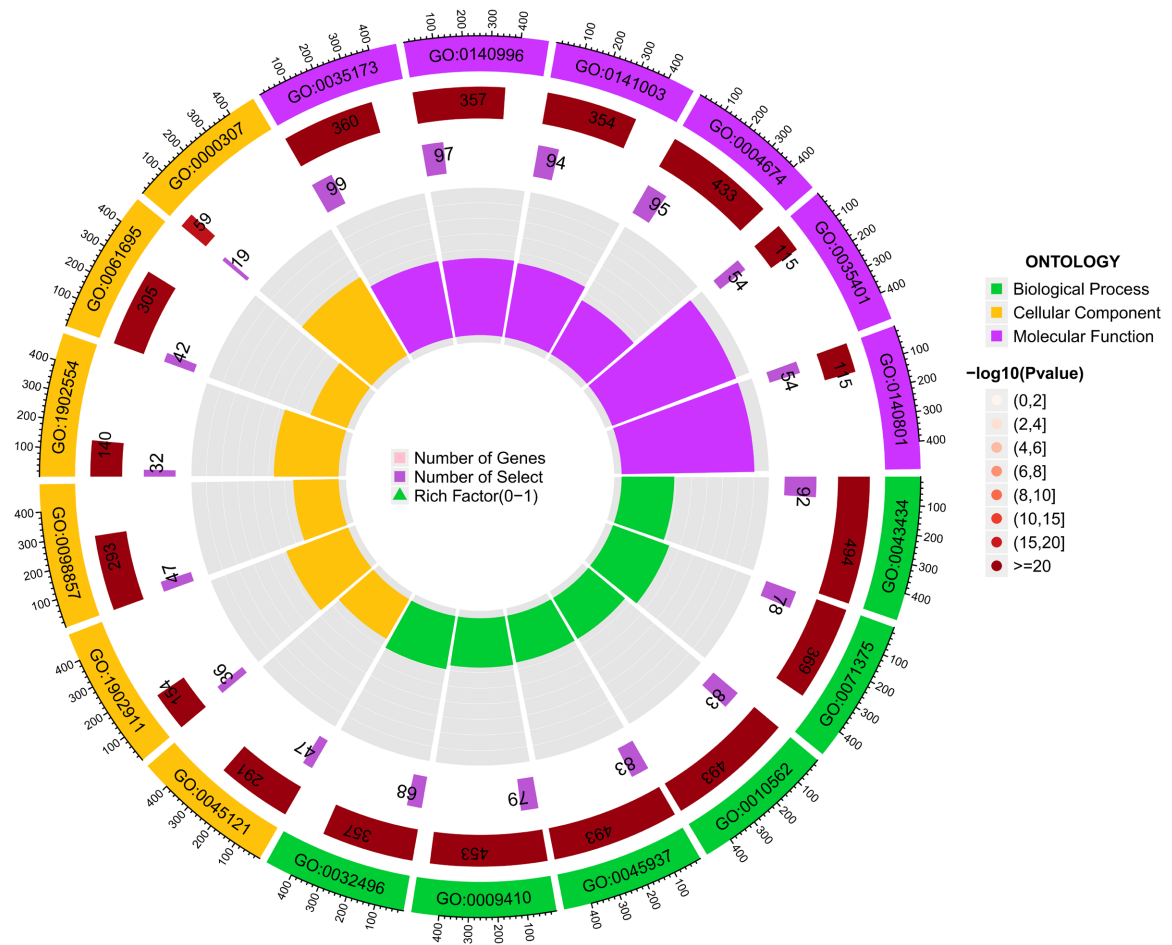


Figure 7. Results of GO enrichment analysis
图 7. GO 富集分析结果

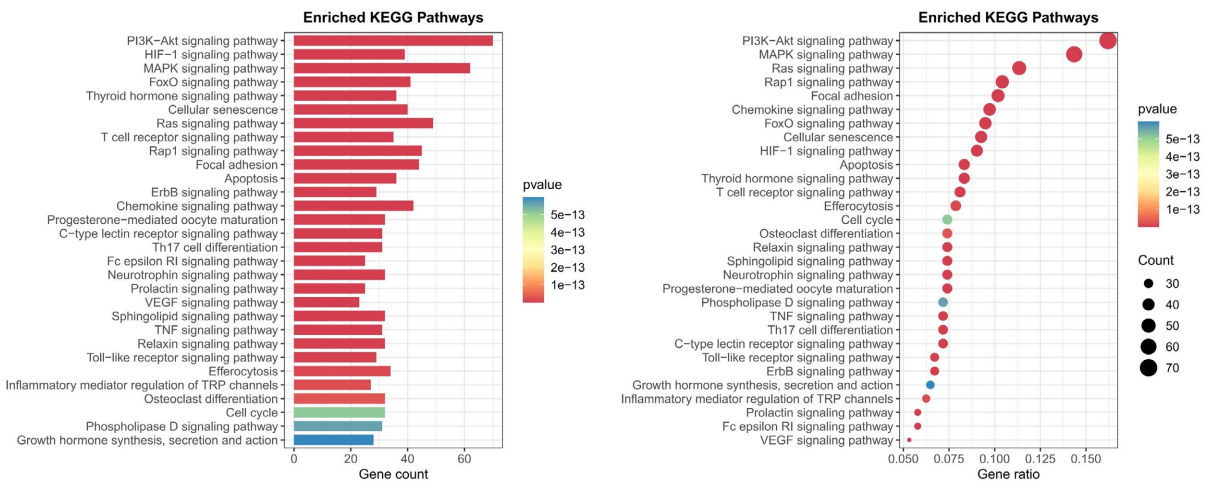


Figure 8. KEGG enrichment results
图 8. KEGG 富集结果

在 KEGG 富集分析中，总共获得了 112 个结果，主要涵盖以下信号通路：PI3K-Akt 信号通路、HIF-

1 信号通路、MAPK 信号通路、FoxO 信号通路、甲状腺激素信号通路、细胞衰老、Ras 信号通路以及 T 细胞受体信号通路等，见图 8。

3.7. 分子对接结果

对筛选得到的 9 个核心活性成分和 5 个关键靶点进行分子对接验证，其中 Dimethyl anthranilate、Nobiletin 未找到分子结构，未进行对接验证，最终得到 45 对分子对接结果。所有对接结合能均 < -5 kcal/mol，表明核心成分与关键靶点能够稳定结合，见图 9。从对接结果中选取结合能较低的 4 个复合物进行可视化分析，见图 10。

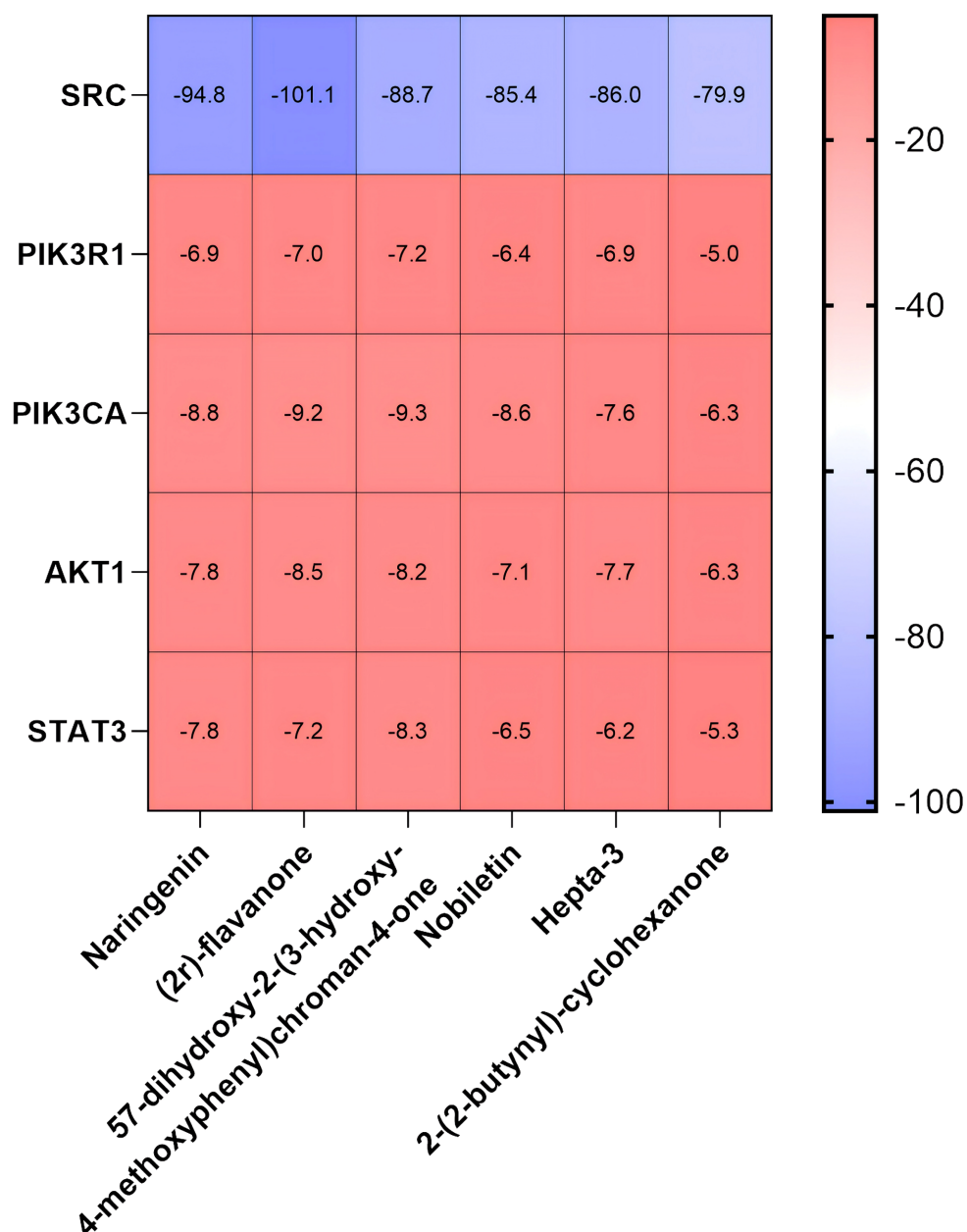


Figure 9. Binding energy of molecular docking
图 9. 分子对接结合能

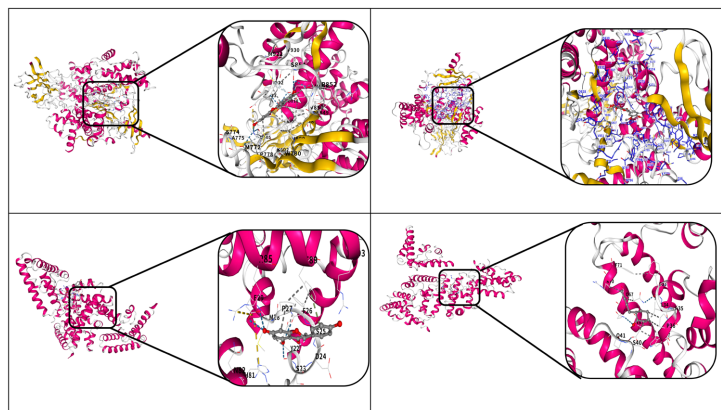


Figure 10. Visual analysis of molecular docking

图 10. 分子对接可视化分析

3.8. 分子动力学模拟结果

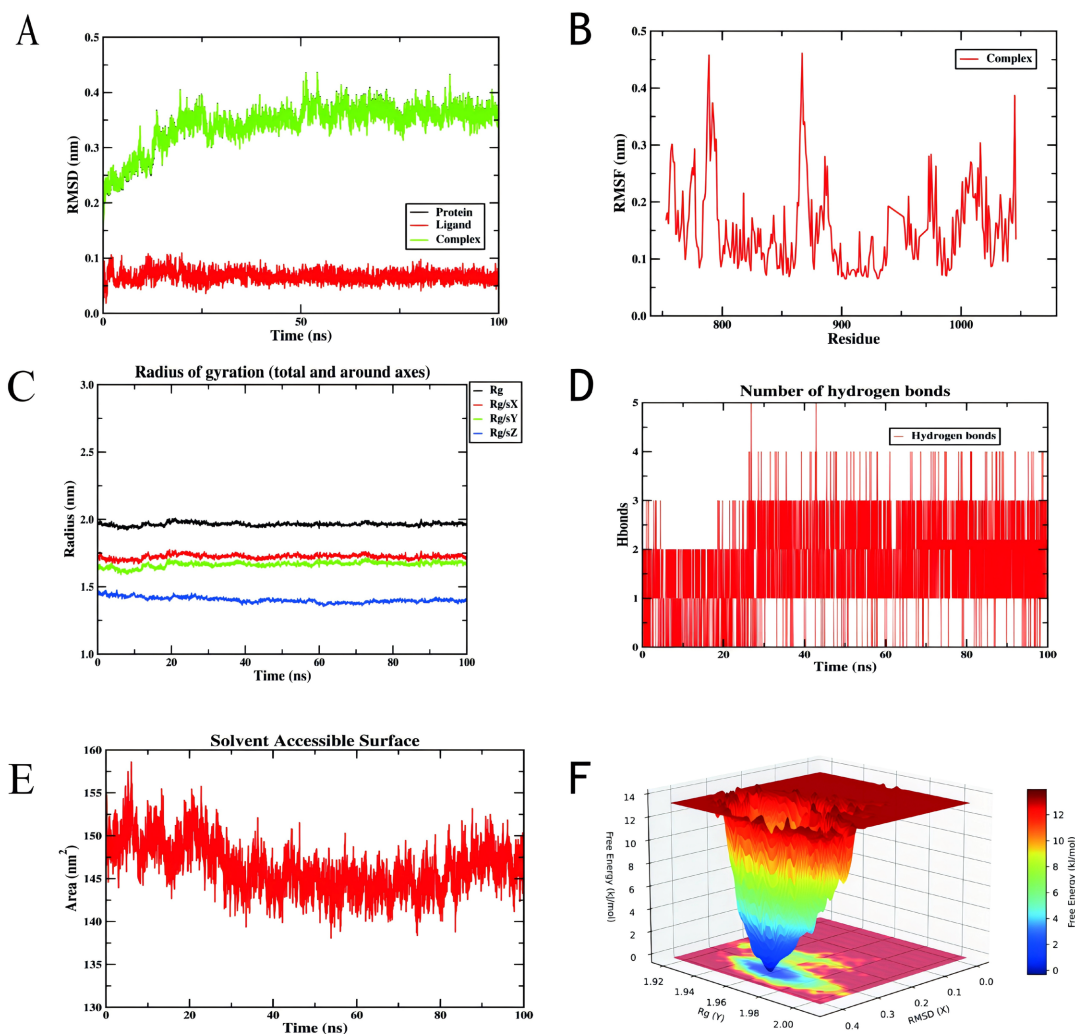


Figure 11. Display of molecular dynamics simulation results

图 11. 分子动力学模拟结果展示

均方根偏差(RMSD)可用于评估蛋白质及其配体构象的稳定性,反映原子位置相对于初始结构的偏离程度。通常,RMSD值越小,表明构象越稳定。基于该指标对模拟体系平衡状态的评估结果显示(图 11(A)),复合物在 50 ns 后趋于平衡,RMSD 最终在 0.35 Å 附近小幅波动,说明该小分子与靶蛋白结合时具有较高的稳定性。均方根涨落(RMSF)能够体现蛋白质中各氨基酸残基的柔性。图 11(B)表明,该复合物的 RMSF 值普遍较低,多数低于 0.3 Å,提示其结构柔性较小,稳定性较高。综上,该复合物体系结合稳固,且存在较好的氢键相互作用,因此小分子与靶蛋白之间的结合效果良好。

回转半径(Radius of Gyration, Rg)可以用来描述整体结构的变化情况,可用于表征蛋白质结构的紧密程度,Rg 变化越大表明体系越膨胀。复合物体系在模拟过程中存在小幅波动,表明小分子-靶蛋白复合物发生了构象变化(图 11(C))。氢键在稳定配体-蛋白质相互作用中发挥关键作用。动力学模拟结果显示(图 11(D)),小分子与靶蛋白之间形成的氢键数目在 0 至 3 之间波动,且多数时间维持在 2~3 个左右,说明二者之间具有较好的氢键相互作用。

溶剂可及表面积(SASA)是评估蛋白质表面积的指标,此次模拟计算靶蛋白和小分子之间的溶剂可及表面积(图 11(E)),结果显示,受体与配体结合后,复合物的 SASA 无明显变化,表明配体的结合对蛋白结构影响较小。三维(3D)自由能地貌图(Free Energy Landscape, FEL),分析显示,复合物体系在特定 Rg (0.08 nm)与 RMSD (0.4 nm)范围内存在全局自由能最小值区域,表明该构象状态下体系达到热力学最优稳定性。负静电势区域(红色)对应于电负性原子的孤对电子,是亲电攻击的潜在位点;而正静电势区域(蓝色)通常位于氢原子或缺电子区域,是亲核攻击的潜在位点(图 11(F))。

4. 讨论

在中医理论中,结直肠癌常归属于“积聚”、“肠覃”等范畴,病机多与脾胃虚弱、气滞血瘀、痰湿内聚或热毒蕴结相关。病机总属“本虚标实”。本虚以“脾虚”为核心,标实则见湿热、痰浊、瘀血、癌毒互结肠道。陈皮辛苦燥,性温归脾肺,正合“脾喜燥恶湿”、“治积先理气”之古训,其干预作用可从以下三个层面讨论:① 理气以复升降,阻断痰浊之源。脾虚则清阳不升、浊阴不降,水湿停聚为痰,痰阻气机又生瘀,终致癌毒胶着。陈皮为“理气圣药”,能斡旋中焦、宣通气机,使“脾升胃降”复常,既助运化水湿,又防痰湿再生,体现“治未病”思想[12];② 燥湿以化痰核,消散癌前微环境。现代研究证实,肠道慢性炎症与腺瘤-癌序列密切相关。陈皮富含多甲氧基黄酮,可通过抑制 NF- κ B 等炎症通路,降低 IL-6、TNF- α 水平,减少氧化应激损伤,从而逆转“炎-癌转化”过程。这与中医“痰湿为有形之邪,久则成核”的认识高度契合[13];③ 协同解毒以抗癌,体现“扶正祛邪”。陈皮中川陈皮素、5-羟基川陈皮素等主要活性成分可靶向调控 PI3K/Akt、MAPK、Wnt/ β -catenin 等结直肠癌关键信号通路[14],诱导细胞凋亡、阻滞周期并抑制 EMT,且与 5-FU、奥沙利铂等化疗药物具有协同增敏效应。中医复方如加味桂枝茯苓丸、健脾化痰方均以陈皮为佐使,既借其行气燥湿以助君臣药直达病所,又凭其黄酮组分直接抑制癌毒增殖,实现“理气-健脾-化痰-解毒”一体化调控[15]。

本研究从黄芪甘草汤中筛选出柚皮素、川陈皮素、(2R)-黄烷酮、DHPMPC、Hepta-3、邻甲氨基苯甲酸甲酯、2-(2-丁炔基)环己酮等多种活性成分,这些成分可能对结直肠癌具有防治作用。柚皮素与川陈皮素均能下调 Cyclin D1/CDK4 并上调 p21,导致 G1/S 期阻滞;同时升高 Bax/Bcl-2 比值,激活 Caspase-9/3 级联,通过抑制 PI3K/Akt 与 Wnt 轴触发凋亡[16]。(2R)-黄烷酮通过促 ROS 爆发和耗竭 GSH 造成 DNA 双链断裂,触发 p53 介导的 G₂/M 阻滞与线粒体凋亡,同时在高剂量下激活 Beclin-1/LC3-II 依赖性自噬,其抑制 GCLC 并下调 MRP1,可增强奥沙利铂 DNA 加合物形成,实现协同增敏[17]。DHPMPC 通过靶向 PIK3CA/AKT1 阻断 PI3K-Akt-mTOR 生存轴,诱导 G₂/M 阻滞并触发 Bax-Cyt c-Caspase-9/3 线粒体凋亡,同时下调 VEGFA/MMP-9/Snail 抑制 EMT 与微血管生成,显著减少裸鼠移植瘤转移灶,实现“抗增殖-

促凋亡 - 抗转移”多效协同[18]。Hepta-3 凭借 α,β -不饱和酮结构耗竭 GSH 引起 ROS 爆发, 从而导致 p53-Bax-Caspase-3 线粒体凋亡, 并同步抑制 PI3K/Akt 与 MAPK/ERK 轴、阻滞 G₁ 期, 在 HT-29 移植瘤模型中 40 mg kg⁻¹ 即可实现 47.85% 抑瘤率且无明显毒性, 为陈皮庚酮类成分抗结直肠癌提供新证据[19]。邻甲氨基苯甲酸甲酯可通过抑制 PI3K-Akt、MAPK 及 TNF 信号轴, 显著降低 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞 NO、TNF- α 和 IL-6 释放, 提示其抗炎活性可能通过阻断 NF- κ B/STAT3 通路间接抑制肠癌相关的慢性炎症 - 癌转化过程[20]。

PPI 网络分析筛选出 SRC、STAT3、PIK3R1、PIK3CA、AKT1 等 5 个关键靶点。SRC 在约 60% CRC 组织中高表达并被磷酸化激活。激活后通过黏着斑/整合素-FAK-SRC 轴促进细胞迁移、侵袭和 EMT; 同时磷酸化 EGFR、STAT3 及 PI3K 调节亚基, 增强下游增殖与抗凋亡信号。靶向 SRC 的抑制剂与西妥昔单抗联用可逆转 KRAS 突变型 CRC 的耐药[21]。持续磷酸化激活是 CRC 不良预后独立指标。IL-6/JAK2-STAT3 上调 Cyclin D1、Bcl-2 和 VEGF, 驱动肿瘤增殖、血管生成并抑制 CD8T 细胞浸润。2025 年实验证实, STAT3 抑制剂可显著降低小鼠移植瘤微血管密度并增强抗 PD-1 疗效。负向调控 PI3K-Akt 通路, 其低表达导致 p110 催化亚基失控, 从而增强 Akt 磷酸化。TCGA-CRC 数据显示 PIK3R1 mRNA 水平与肿瘤分期呈负相关, 低表达患者 5 年生存率降低 18%。恢复 PIK3R1 表达可抑制 HCT116 细胞增殖并促进凋亡。约 15%~20% CRC 存在 PIK3CA 激活突变。突变体增强脂质激酶活性, 持续激活 Akt-mTOR-S6K1, 驱动蛋白质合成与脂质代谢重编程, 与西妥昔单抗耐药相关。临床试验表明, PI3K α 选择性抑制剂 alpelisib 联合抗 EGFR 抗体在 PIK3CA 突变型 mCRC 中客观缓解率达 27% [22]。AKT1 位于 PI3K 下游, 磷酸化后抑制 GSK-3 β 并稳定 β -catenin, 从而增强 Wnt 信号; 同时磷酸化 MDM2 促进 p53 降解。单细胞测序显示 AKT1 高表达与肿瘤相关成纤维细胞的激活及 CD8 细胞耗竭正相关。人参等中药活性成分可通过稳定结合 AKT1 口袋阻断其磷酸化, 进而抑制 CRC 细胞增殖并重塑免疫微环境[23]。综上, SRC/STAT3 介导的炎症 - 侵袭轴与 PI3K/AKT 驱动的增殖 - 代谢轴共同构成 CRC 进展的核心网络。

GO 富集表明, 陈皮活性成分主要分布在膜筏/膜微区、蛋白激酶复合体以及核内组蛋白 H3/H2AX 等染色质可及区。占据 CRC 信号转导的“膜起点”与“核终点”, 通过同步削弱膜筏受体信号和染色质修复能力, 实现对肽激素驱动型结直肠癌的“双位点”干预。

KEGG 通路分析显示, 这些靶点显著富集于 PI3K-Akt、MAPK、HIF-1、FoxO 和 Ras 等信号通路。多项研究证实, PI3K-Akt 信号通路是驱动结直肠癌恶性进展的核心枢纽。该通路可被 RAD23B、METTL3、ST6GAL1 等多种上游因子异常激活, 进而通过调控下游 mTOR、MMPs 等关键分子, 广泛促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、糖酵解代谢重编程以及化疗耐药, 左金丸、安正抗瘤方、隐丹参酮等多种中药活性成分及复方可通过抑制 PI3K-Akt 通路及其相关节点, 发挥抗结直肠癌作用[24]-[29]。EGFR-MAPK 抑制可显著增强奥沙利铂敏感性[30], 中药西黄丸、双氢青蒿素则同步阻断 JNK/p38 MAPK、NF- κ B 及 PI3K/Akt 交汇点, 诱导铁死亡并抑制血管拟态, 显著增强奥希替尼等靶向药的疗效[31][32]。芍药汤、柴胡皂苷 D、莲心碱、连翘脂素、姜黄素等中药活性成分及瑞马唑仑均可直接下调 HIF-1, 减少 MDSCs 浸润, 恢复 CD8+ T 功能, 使肿瘤负荷下降 40%~60%、化疗敏感性提高 2 倍以上[33]-[38]。FOXO1/3 通过阻断细胞周期、诱导 Bim/p21 介导的凋亡、抑制 SLC7A11-GPX4 轴触发铁死亡并拮抗 PKM2/YTHDC1 依赖的保护性自噬, 从而抑制结直肠癌增殖[39]-[41]。连翘脂素、柚皮素等中药单体通过抑制 Ras-GTP 加载或 RhoA/ROCK1 活性, 可把耐药指数由 7.8 倍压缩至 2.1 倍并削弱侵袭表型[42][43]。

本研究选取(2R)-flavanone-SRC 复合物作为研究对象, 开展 50 ns 分子动力学模拟分析。选择该复合物进行深入分析的核心理由如下: ① SRC 激酶在肿瘤发生中的关键作用。SRC 作为非受体酪氨酸激酶家族的原型成员, 在细胞增殖、迁移、侵袭及血管生成等肿瘤恶性表型调控中发挥核心作用。SRC 的异常激活与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关, 使其成为抗肿瘤药物研发的重要靶点。因此, 深入解析小

分子抑制剂与 SRC 的相互作用机制具有重要的药理学意义。Flavanone 类化合物的结构优势与成药性：(2R)-flavanone 属于黄酮类化合物，具有典型的 C6-C3-C6 骨架结构，其 2,3-二氢-2-苯基色原酮母核为与激酶 ATP 结合口袋的相互作用提供了理想的结构基础。相较于其他黄酮亚型(如 flavone 或 flavonol)，flavanone 在 C2-C3 位缺乏双键，具有更高的结构柔性和构象适应性，可能更有利于与 SRC 激酶结构域的动态结合。此外，天然来源的黄酮类化合物通常具有较好的生物相容性和较低的毒性，具备开发为靶向 SRC 抑制剂的潜力。② 手性中心对结合亲和力的潜在影响。(2R)-flavanone 在 C2 位具有明确的手性构型，而 SRC 激酶的 ATP 结合口袋具有显著的手性环境特征。分子手性对其与靶蛋白的空间匹配、氢键网络形成及疏水相互作用具有决定性影响。通过分子动力学模拟，可以系统评估(2R)构型在结合口袋中的构象稳定性及动态行为，为后续手性药物设计提供理论依据。③ 动态相互作用机制的系统解析需求。静态的分子对接研究虽能预测结合模式，但无法充分揭示配体-受体复合物在生理条件下的动态行为。50 ns 的分子动力学模拟能够：捕获结合口袋的构象波动及关键残基的灵活性变化、分析氢键、疏水作用及 π - π 堆积等关键相互作用的持续性与稳定性；评估配体在结合位点的结合自由能及解离趋势、识别潜在的变构效应及诱导契合机制。为结构优化与先导化合物设计提供理论支撑。通过对(2R)-flavanone-SRC 复合物动态行为的深入解析，可以明确结合口袋中的关键药效团特征、配体结构中可优化的位点、选择性结合的决定性因素。这些信息将为后续基于结构的药物设计(SBDD)提供重要的理论指导，加速高活性、高选择性 SRC 抑制剂的开发进程。

5. 研究局限性

本研究依托 GEO 数据库、网络药理学、分子对接及分子动力学模拟完成纯计算层面的机制预测，虽系统构建了陈皮治疗结直肠癌的“成分-靶点-通路”调控网络，但受计算研究固有属性限制，存在以下关键局限：1) 数据来源的依赖性与偏倚：陈皮活性成分、靶点数据完全依赖 HERB、SwissTargetPrediction 等公共数据库，存在成分注释不全、靶点预测更新滞后等问题；结直肠癌疾病靶点整合自多数据库，不同平台收录标准差异易造成靶点冗余或缺失；GEO 数据集存在样本异质性、测序批次效应，差异基因筛选未完全校正，可能引入分析偏差。2) 计算算法的预测缺陷：网络药理学仅通过拓扑参数筛选核心节点，未考虑靶点的组织特异性、时空表达特征，存在假阳性/假阴性预测；分子对接为静态结合模拟，忽略靶蛋白动态构象、体内溶剂环境、离子强度对结合活性的影响；分子动力学仅选取单一复合物、50 ns 短时间尺度分析，未覆盖多成分-多靶点动态互作全过程，结果具有片面性。3) 体内真实生理环境缺失：未纳入中药体内代谢过程，陈皮黄酮、挥发油类成分经肠道吸收、肝脏代谢及菌群转化后的活性代谢产物未明确，计算靶点与体内实际作用靶点存在偏差；未考虑结直肠癌肿瘤微环境(免疫细胞、基质细胞、炎症因子)的复杂调控，无法反映药物体内整体药效。4) 多成分协同机制未量化：仅预测“多成分-多靶点”协同效应，未明确各活性成分有效剂量、配伍比例及协同/拮抗关系，缺乏体内外药效学数据支撑调控网络的真实性。5) 临床转化的不确定性：研究仅停留在细胞分子计算层面，未开展动物实验与临床研究，种属差异、个体差异及临床病理分型的影响未被考量，结果向临床应用转化存在较大不确定性。

6. 结论

本研究通过多组学计算整合分析，初步提出陈皮治疗结直肠癌的虚拟预测假说：陈皮以柚皮素、川陈皮素、(2R)-黄烷酮等为核心活性成分，靶向 SRC、STAT3、PIK3CA、AKT1 等关键靶点，调控 PI3K-Akt、MAPK、HIF-1 等信号通路，潜在发挥抗结直肠癌作用。上述结果仅为计算层面的科学假说，未经过体内外实验验证，不构成临床用药指导依据。后续需通过实验重点验证以下核心科学问题：1) 柚皮素可能通过结合 AKT1 的 PH 结构域口袋，抑制其 Thr308/Ser473 位点磷酸化，阻断 PI3K-Akt 通路活化，

建议通过体外激酶实验、细胞 Western Blot 及免疫荧光共定位验证；2) 川陈皮素可能靶向抑制 SRC 激酶活性，下调 STAT3 磷酸化水平，抑制结直肠癌细胞增殖、侵袭与 EMT 进程，建议通过细胞功能实验、激酶活性检测及免疫共沉淀验证；3) 柚皮素与川陈皮素可能协同调控 PI3K-Akt/MAPK 双通路发挥增效抗结直肠癌作用，建议通过细胞增殖凋亡实验、通路报告基因及裸鼠移植瘤模型验证。

基金项目

四川省自然科学基金项目(No. 2024NSFSC0718)。

利益冲突

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Li, X., Liu, Z., Liao, J., Chen, Q., Lu, X. and Fan, X. (2023) Network Pharmacology Approaches for Research of Traditional Chinese Medicines. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **21**, 323-332. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(23\)60429-7](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(23)60429-7)
- [3] Zhou, W., Chen, Z., Lu, A. and Liu, Z. (2021) Systems Pharmacology-Based Strategy to Explore the Pharmacological Mechanisms of Citrus Peel (Chenpi) for Treating Complicated Diseases. *The American Journal of Chinese Medicine*, **49**, 391-411. <https://doi.org/10.1142/s0192415x2150018x>
- [4] Li, H., Hung, A. and Yang, A.W.H. (2021) Herb-Target Virtual Screening and Network Pharmacology for Prediction of Molecular Mechanism of Danggui Beimu Kushen Wan for Prostate Cancer. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 6656. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86141-1>
- [5] Wang, H., Chao, L., Shen, S., You, P., Li, L., Chen, X., *et al.* (2025) Exploring the Pharmacological Mechanism of Bu-Wang San on Alzheimer's Disease through Multiple GEO Datasets of the Human Hippocampus, Network Pharmacology, and Metabolomics Based on GC-MS and UPLC-Q/TOF-MS. *Journal of Ethnopharmacology*, **350**, Article ID: 119994. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119994>
- [6] Luo, T., Lu, Y., Yan, S., Xiao, X., Rong, X. and Guo, J. (2019) Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 72-80. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3064-0>
- [7] 左愈臻, 魏旭辉, 刘瑞刚, 等. 基于 GEO 数据库、网络药理学和分子对接技术探究黄芪甘草汤抗犏牛支原体感染的潜在机制[J]. 饲料研究, 2025, 48(17): 78-84.
- [8] Agarwal, U., Tonk, R.K. and Paliwal, S. (2025) Importance of Computer-Aided Drug Design in Modern Pharmaceutical Research. *Current Drug Discovery Technologies*, **22**, e15701638361318. <https://doi.org/10.2174/0115701638361318241230073123>
- [9] Páll, S., Zhmurov, A., Bauer, P., Abraham, M., Lundborg, M., Gray, A., *et al.* (2020) Heterogeneous Parallelization and Acceleration of Molecular Dynamics Simulations in GROMACS. *The Journal of Chemical Physics*, **153**, Article ID: 134110. <https://doi.org/10.1063/5.0018516>
- [10] Neese, F. (2012) The ORCA Program System. *WIREs Computational Molecular Science*, **2**, 73-78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
- [11] Neese, F. (2018) Software Update: The ORCA Program System, Version 4.0. *WIREs Computational Molecular Science*, **8**, e1327. <https://doi.org/10.1002/wcms.1327>
- [12] 朱文婧, 李柳, 陆明, 等. 健脾类中药抗结直肠癌机制研究进展[J]. 中成药, 2025, 47(3): 846-853.
- [13] Zhang, C., Zhang, Y., Li, P., *et al.* (2025) Molecular Mechanisms of Chinese Medicine in Regulating Colorectal Cancer Immune Micro-Environment: Insights from Single-Cell Transcriptomics and Network Pharmacology. *bioRxiv*.
- [14] 商佳荣, 郑侠, 朱瑾, 等. 基于网络药理学和实验验证陈皮活性成分治疗胃癌作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2025, 20(5): 900-907.
- [15] Luo, Z.R., He, G.H., *et al.* (2023) Differentiating and Treating Chronic Atrophic Gastritis Based on "Deficiency, Phlegm, Blood Stasis and Toxicity". *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion*, **31**, 715-719.

- [16] 陈孟瑶, 乐音子, 颜帅. 柚皮素治疗消化系统疾病的药理作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(13): 4622-4632.
- [17] Hikisz, P., Wawrzyniak, P., Adamus-Grabicka, A.A., Jacenik, D. and Budzisz, E. (2024) Evaluation of *in Vitro* Biological Activity of Flavanone/Chromanone Derivatives: Molecular Analysis of Anticancer Mechanisms in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 12985. <https://doi.org/10.3390/ijms252312985>
- [18] Lin, C., Wang, Y., Lin, X., Ren, C., Wang, Y., Ma, Y., *et al.* (2025) To Reveal the Key Mechanism of Citri Reticulatae Pericarpium-Reynoutria Japonica Houitt in the Treatment of Liver Cancer and Its Correlation with Lipid Metabolism: Synergetic Effect with Network Pharmacology, Molecular Docking and Bioinformatics. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 1124. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02708-8>
- [19] Hong, J., Meng, L., Yu, P., Zhou, C., Zhang, Z., Yu, Z., *et al.* (2020) Novel Drug Isolated from Mistletoe (1E,4E)-1,7-Bis(4-Hydroxyphenyl)hepta-1,4-Dien-3-One for Potential Treatment of Various Cancers: Synthesis, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *RSC Advances*, **10**, 27794-27804. <https://doi.org/10.1039/d0ra03674a>
- [20] 吴明霞, 王楠, 丁晔林, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术结合网络药理学探讨安肠方治疗溃疡性结肠炎的药效物质基础及潜在机制[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(5): 622-636.
- [21] Zeng, T., Ling, C. and Liang, Y. (2024) Exploring Active Ingredients and Mechanisms of Coptidis Rhizoma-Ginger against Colon Cancer Using Network Pharmacology and Molecular Docking. *Technology and Health Care*, **32**, 523-542. <https://doi.org/10.3233/thc-248046>
- [22] Wang, T., Zhang, W., Fang, C., Wang, N., Zhuang, Y. and Gao, S. (2024) Research on the Regulatory Mechanism of Ginseng on the Tumor Microenvironment of Colorectal Cancer Based on Network Pharmacology and Bioinformatics Validation. *Current Computer-Aided Drug Design*, **20**, 486-500. <https://doi.org/10.2174/1573409919666230607103721>
- [23] Hon, K.W., Nag, S., Stany, B.K., Mishra, S. and Naidu, R. (2025) Identification of SRC, AKT1 and MAPK3 as Therapeutic Targets of Apigenin and Luteolin in Colorectal and Colon Carcinoma through Network Pharmacology. *Food Bioscience*, **67**, Article ID: 106313. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.106313>
- [24] 梁雨薇, 周洪立, 庄育培, 等. 安正抗瘤方通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制糖酵解抗结肠癌作用机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(6): 730-741.
- [25] 梁雨薇. 安正抗瘤方通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制糖酵解抗结肠癌的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2025.
- [26] 张东姣, 曹伟, 田志刚, 等. 基于 UBA2/PTEN/PI3K/Akt 通路探讨蔓荆子黄素对结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(12): 1629-1634.
- [27] 农菲菲, 幸尚平, 邓舒炜. 左金丸通过 TIPE1/PI3K/Akt 信号通路抑制肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化拮抗结肠癌[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-15. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251627>, 2026-05-28.
- [28] 陈阳, 李娟, 郝志佼, 等. RAD23B 通过 Talin1/Integrin/PI3K/AKT/MMP9 轴促进结肠癌转移[J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(2): 10-20.
- [29] 林书慧, 钱萌森, 朱静, 等. METTL3 介导的 KIF11 mRNA m6A 修饰通过 PI3K/AKT 信号通路促进结肠癌进展(英文) [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2025, 45(11): 1546-1562.
- [30] 刘凡萌, 崔珊, 李洋, 等. 基于 EGFR-MAPK 信号通路探讨奥沙利铂联合 AG1478 对结肠癌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2025, 44(8): 624-629.
- [31] 徐嘉若, 贾丰菁, 陈佳靓, 等. 双氢青蒿素通过调控 MAPK/PI3K/Akt 信号通路抗结肠癌作用研究[J]. 上海中医药大学学报, 2024, 38(2): 83-92.
- [32] 王小杉, 陈雪, 李新宇, 等. 西黄丸通过调控 JNK/p38 MAPK/NF- κ B 和铁死亡信号通路增强奥希替尼对结肠癌的杀伤作用[J]. 中成药, 2025, 47(3): 993-1002.
- [33] 章晓思, 李军祥, 胡俊聪, 等. 清肠温中方通过调节 CD4+ T 细胞 HIF-1 α 对溃疡性结肠炎相关性结肠癌小鼠瓦博格效应的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(3): 310-316.
- [34] 孙静. 结肠癌肿瘤微环境介导 HIF-1 α /PD-L1 通路及姜黄素调控作用研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连理工大学, 2025.
- [35] 楚天昊. 连翘脂素通过抑制 HIF-1 α 调节结肠癌肿瘤微环境[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [36] 冯志强. 莲心碱通过靶向 HIF-1 α 抑制自噬协同奥沙利铂在结肠癌中发挥疗效[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [37] 陈雪, 王成磊, 吴颖, 等. 芍药汤调控 AMPK/NF- κ B/HIF-1 α 信号通路改善小鼠结肠炎相关结肠癌的机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-13. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252026>, 2026-05-28.

- [38] 王成磊. 芍药汤调控 HIF-1 α 信号通路影响 MDSCs 免疫抑制微环境治疗结直肠癌的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2026.
- [39] 郑巧, 陈念芝, 章刚, 等. 基于 Akt/FoxO 信号通路探讨熊果酸对结直肠癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17): 109-115.
- [40] 杨洁. FOXQ1 在结直肠癌发生发展中的作用及其分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2025.
- [41] 张晋琪. YTHDC1 与 PKM2 互作调控 FOXO1 介导的结肠癌细胞自噬及化疗耐药的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西大学, 2024.
- [42] 郑才勇, 于冬, 李永春. 柚皮素介导 Ras 同源基因家族成员 A/Rho 关联含卷曲螺旋结合蛋白激酶 1 通路对人结直肠癌 HT-29/奥沙利铂耐药细胞株的影响[J]. 河北中医, 2024, 46(9): 1501-1505, 1511.
- [43] 郑声友, 李叶若, 肖嘉伍. 连翘脂素调节 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路对结直肠癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 河北医药, 2024, 46(12): 1771-1776.