

基于网络药理学与分子对接探讨铁皮石斛抗疲劳的作用机制

林 潇¹, 王宗煜¹, 许先源¹, 陈子颜¹, 赵子建¹, 杨汉立², 段雪琳^{2*}

¹广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 广西 南宁

²广西中医药大学壮医药学院, 广西 南宁

收稿日期: 2026年1月21日; 录用日期: 2026年3月20日; 发布日期: 2026年4月7日

摘 要

目的: 通过网络药理学和分子对接技术探讨铁皮石斛抗疲劳的作用机制。方法: 先通过文献挖掘筛选铁皮石斛的活性成分, 再借助SwissTargetPrediction数据库获取这些成分的作用靶点; 同时利用OMIM、GeneCards、Drugbank数据库挖掘疲劳相关靶点, 将两类靶点的交集作为潜在作用靶点开展后续分析。随后采用STRING数据库构建蛋白互作(PPI)网络, 通过DAVID数据库进行GO和KEGG通路富集分析, 最后运用Cytoscape、Pymol软件完成分子对接。结果: 共得到铁皮石斛有效活性成分14个, 相关靶点377个, 疾病靶点915个, 两者共有57个交集。GO功能富集结果显示, “潜在作用靶点”主要涉及胰岛素样生长因子受体信号通路、表皮生长因子受体信号通路等生物过程; 细胞质膜、受体复合物等细胞成分; 蛋白酪氨酸激酶活性、组蛋白H2AX Y142激酶活性等分子功能。KEGG富集分析显示, 潜在作用靶点涉及的通路包括参与癌症中的中央碳代谢、非小细胞肺癌、癌症中的信号通路等。根据分子对接结果可见, 潜在作用靶点的蛋白结构与活性成分结合情况良好。结论: 铁皮石斛能通过多种途径发挥抗疲劳的功效。

关键词

铁皮石斛, 疲劳, 网络药理学, 分子对接

Exploring the Anti-Fatigue Mechanism of *Dendrobium officinale* Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Xiao Lin¹, Zongyu Wang¹, Xianyuan Xu¹, Ziyan Chen¹, Jijian Zhao¹, Hanli Yang², Xuelin Duan^{2*}

¹Faculty of Chinese Medicine Science Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²College of Zhuang Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

*通讯作者。

文章引用: 林潇, 王宗煜, 许先源, 陈子颜, 赵子建, 杨汉立, 段雪琳. 基于网络药理学与分子对接探讨铁皮石斛抗疲劳的作用机制[J]. 中医学, 2026, 15(4): 143-155. DOI: 10.12677/tcm.2026.154193

Abstract

Objective: To investigate the anti-fatigue mechanism of *Dendrobium officinale* using network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods:** Active components of *Dendrobium officinale* were searched and screened through literature mining, and their action targets were obtained from the SwissTargetPrediction database. Meanwhile, fatigue-related targets were obtained from the OMIM, GeneCards, and Drugbank databases, and the intersection of the two sets of targets was identified as potential action targets for further analysis. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database, and GO and KEGG enrichment analyses were conducted using the DAVID database. Finally, molecular docking was performed using Cytoscape and Pymol software. **Results:** A total of 14 effective active components of *Dendrobium officinale* were identified, with 377 related targets and 915 disease targets, yielding an intersection of 57. The GO functional enrichment results indicated that the “potential action targets” mainly involve biological processes such as the insulin-like growth factor receptor signaling pathway and epidermal growth factor receptor signaling pathway; cellular components like the cytoplasmic membrane and receptor complex; and molecular functions such as protein tyrosine kinase activity and histone H2AX Y142 kinase activity. The KEGG enrichment analysis indicated that potential targets were associated with pathways including central carbon metabolism in cancer, non-small cell lung cancer, and signaling pathways in cancer. According to molecular docking results, the protein structure of the potential action targets exhibits a good binding situation with the active components. **Conclusion:** *Dendrobium officinale* can exert anti-fatigue effects through multiple pathways.

Keywords

Dendrobium officinale, Fatigue, Network Pharmacology, Molecular Docking

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

人们在持续运动或长期处于压力状态下可能会表现出肌肉酸痛和精神疲惫等疲劳状态。在中医理论中，这种状态多因气血脏腑之间和谐稳定的关系被破坏所致，多种证候均可引发身心压力，最终表现为疲劳[1]。在这种理论指导下，中医提倡通过调和脏腑功能来治标，通过补益气血来治本，双管齐下改善机体疲劳状态，使人体恢复至正常生理状态。

铁皮石斛在很早以前就被誉为滋阴圣药，其功效作用恰好契合了中医在抗疲劳方面的需求。铁皮石斛性味甘淡微寒，在归经上入肺、胃、肾三经，具有清热生津等功效。中医理论体系认为疲劳的核心病机是气阴两虚，而铁皮石斛的滋阴作用则能够很好地抗疲劳[2]。例如，滋养肺阴能够使运动后的一些疲劳状态得到缓解，而补益胃阴则能够加强人体消化吸收功能，从而达到治本的效果。两者相和，具有抗疲劳的作用。现代研究表明，铁皮石斛中含有多种使其能够发挥抗疲劳作用的物质，如多糖、生物碱等。在现代科技的帮助下，铁皮石斛在抗疲劳方面的价值将得到进一步开发[3]。本研究基于网络药理学方法，挖掘铁皮石斛抗疲劳的作用机制，为铁皮石斛药物的开发利用提供新思路。

2. 材料与方法

2.1. 获取铁皮石斛活性成分及其靶点

利用 CNKI 检索关键词“铁皮石斛”，收集文献报道中铁皮石斛含有的化学成分。借助 SwissADME 数据库(<http://www.swissadme.ch>), 根据铁皮石斛各成分的化学结构或 SMILES 字符, 预测其成分的 ADME 参数、药代动力学特性、类药物性质等。以胃肠道吸收(GI-Absorption = high)、类药物性(Drug Likeness)中 Lipinski、Ghose、Veber、Egan 和 Muegge 是 yes 的数量 ≥ 3 为筛选标准, 确定铁皮石斛的主要活性成分。利用 SwissTargetPrediction 数据平台(<http://swisstargetprediction.ch>), 预测铁皮石斛主要活性成分的潜在作用靶点, 并以 Probability ≥ 0.1 为条件进行筛选。

2.2. 疲劳疾病靶点获取

在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、Drugbank (<https://go.drugbank.com/>)数据库查找疲劳的疾病靶点, 以 Score ≥ 5 为条件对 GeneCards 数据库中靶点进行筛选。

2.3. 潜在作用靶点获取与活性成分靶点网络构建

在 Venny (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)中分别导入活性成分和疾病靶点, 找到两者交集作为潜在作用靶点。将潜在作用靶点和活性成分导入 Cytoscape 软件构建活性成分 - 靶点网络图。

2.4. 蛋白相互作用网络图(PPI)构建

将潜在作用靶点导入 STRING (<https://string-db.org/>)数据库, 物种设为“Homo sapiens”, 阈值设为“Medium confidence”, 最终将得到的数据导入 Cytoscape, 并对其进行分析, 筛选出 Degree 值较大的中心基因。

2.5. GO 和 KEGG 通路富集分析

在 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库中检索潜在作用靶点的基因名进行富集分析, 包括生物功能(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)、KEGG。将分析结果导入微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>), 对结果进行可视化。

2.6. 疾病 - 通路 - 靶点 - 成分 - 药物网络构建

将 KEGG 分析结果导入 Cytoscape 对活性成分靶点网络进行补充, 构建疾病 - 通路 - 靶点 - 成分 - 药物网络图, 并对其进行分析, 筛选出 Degree 值较大的基因, 与中心基因取交集, 得到关键基因, 用于后续分子对接。

2.7. 分子对接

选取活性成分 - 靶点网络中 Degree 值排名前 3 的成分与关键基因进行分子对接。在 PDB (<https://www.rcsb.org/>)数据库中下载关键基因对应的蛋白质结构, 在 TCMSp (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)数据库中获取活性成分化学结构。将蛋白结构导入 Pymol 进行去水和去配体处理, 再将基因的蛋白质结构和活性成分化学结构导入 AutoDock 进行分子对接, 最后将对接结果导入 Pymol 对其进行可视化。

3. 结果

3.1. 铁皮石斛活性成分及靶点获取

以 GI-Absorption = high, 以及 Drug Likeness 中 Lipinski、Ghose、Veber、Egan 和 Muegge 是 yes 的

数量 ≥ 3 、Probability ≥ 0.1 为标准进行筛选，最终得到 14 个主要活性成分，377 个作用靶点。活性成分及靶点信息见表 1。

Table 1. Active ingredients of *Dendrobium officinale*

表 1. 铁皮石斛活性成分表

| 活性成分 | GI-Absorption | 药物靶点/个 | |
|----------------------|---------------------------------------|--------|-----|
| 毛兰菲 | Confusarin | high | 65 |
| 2-羟基柚皮素 | 2-Hydroxynaringenin | high | 43 |
| 异鼠李素 | Isorhamnetin | high | 100 |
| 甘草素 | Liquiritigenin | high | 100 |
| 3,3'-二羟基-4,5-二甲氧基联苄基 | 3,4'-Dihydroxy-4,5-dimethoxybibenzyl | high | 100 |
| 毛兰素 | Erianin | high | 100 |
| 滨蒿内酯 | Scoparone | high | 100 |
| 升麻素 | Cimifugin | high | 70 |
| 南烛木树脂酚 | Lyoniresinol | high | 98 |
| 4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯基葡萄糖苷 | 4-allyl-2,6-dimethoxyphenyl glucoside | high | 57 |
| (+)-丁香脂素 | (+)-syringaresinol | high | 12 |
| 柚皮素 | Naringenin | high | 97 |
| 对羟基苯甲酸 | p-hydroxybenzoic acid | high | 24 |
| 4,4'-二羟基-3,5-二甲氧基联苄基 | 4,4'-dihydroxy-3,5-dimethoxybibenzyl | high | 100 |

3.2. 疾病靶点及潜在作用靶点获取

共检索到疲劳相关靶基因 971 个，其中 GeneCards 数据库 235 个、OMIM 数据库 656 个、Drugbank 数据库 80 个，经过汇总去重后得到 915 个疾病基因。将疾病靶点和白术活性成分靶点导入 Venny 网站制得韦恩图获得 57 个交集，并将二者交集确定为潜在作用靶点，见图 1。

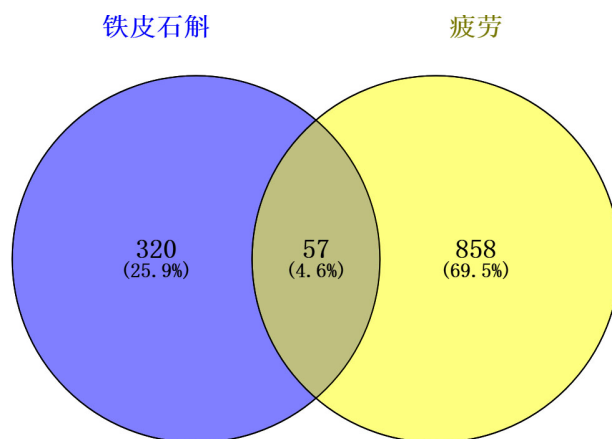


Figure 1. Key targets of *Dendrobium officinale* in relation to fatigue

图 1. 铁皮石斛与疲劳的关键靶点

3.3. 活性成分靶点网络图

将潜在作用靶点和活性成分导入 Cytoscape 软件中构建活性成分 - 靶点网络, 见图 2。通过 AnalyzeNetwork 分析网络图, 并设置靶点大小与 Degree 值有关。由图可见, 其中 Isorhamnetin、Liquiritigenin、Scoparone、3,4'-Dihydroxy-4,5-dimethoxybibenzyl、Erianin、4,4'-dihydroxy-3,5-dimethoxybibenzyl 这 6 个成分的 Degree 值最大, 作用靶点最多, 上述成分可能是铁皮石斛抗疲劳的关键成分。

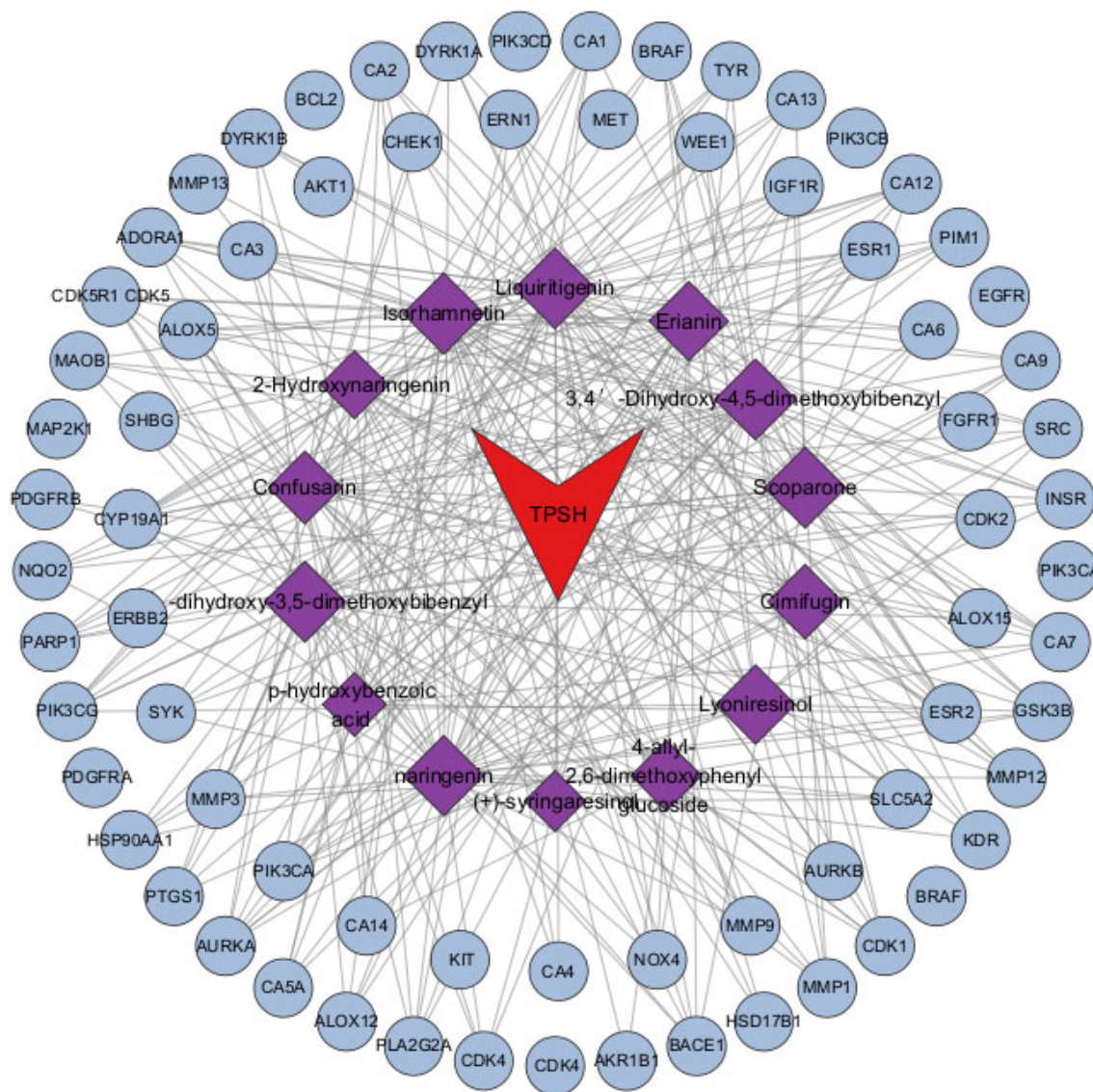


Figure 2. Active component-target network diagram
图 2. 活性成分 - 靶点网络图

3.4. 蛋白互作网络与中心基因

潜在靶点 PPI 网络图见图 3。在 Cytoscape 中进行分析后, 筛选出个 7 中心基因, 见表 2。基因颜色越深, 代表 Degree 值越大, 节点越重要。中心基因包括 AKT1、EGFR、ALB、ESR1、BCL2、ERBB2、PIK3CA。

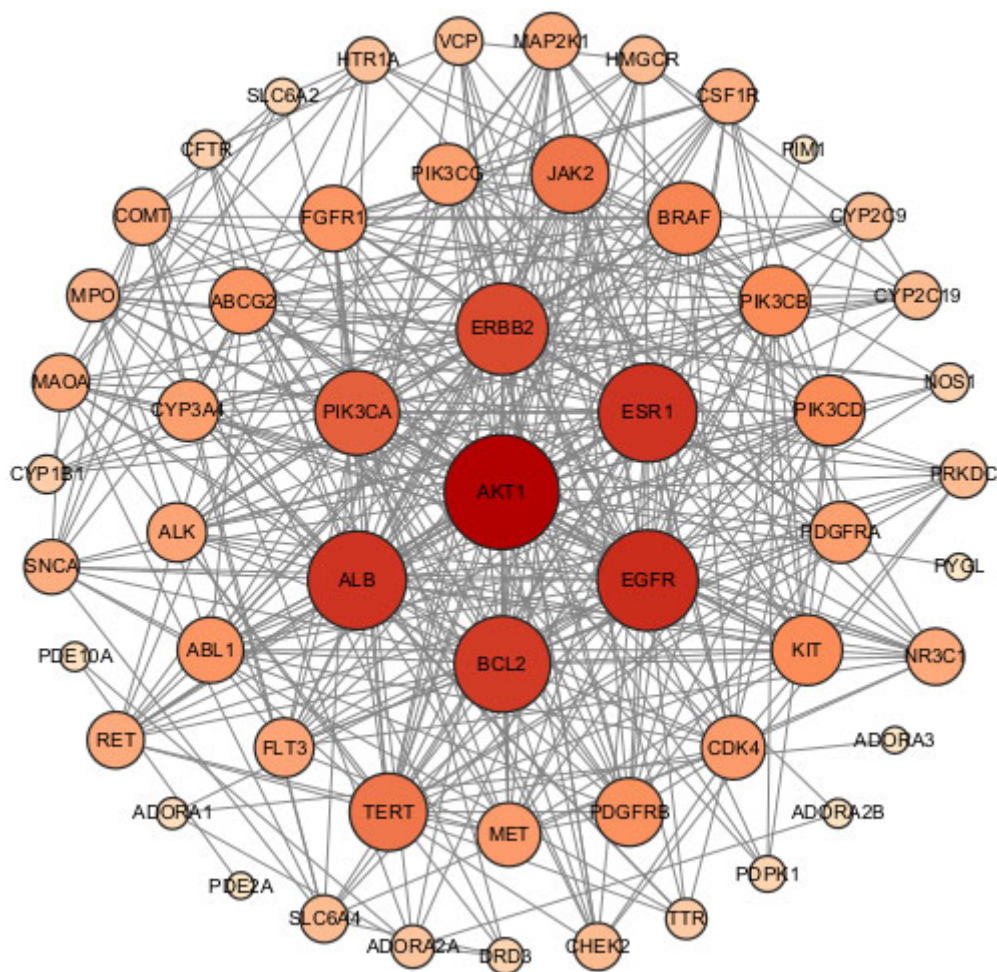


Figure 3. Protein-protein interaction (PPI) network diagram of potential targets
图 3. 潜在靶点 PPI 网络图

Table 2. Central genes
表 2. 中心基因

| 序号 | 基因 | Degree | 序号 | 基因 | Degree |
|----|------|--------|----|--------|--------|
| 1 | AKT1 | 39 | 5 | BCL2 | 31 |
| 2 | EGFR | 33 | 6 | ERBB2 | 29 |
| 3 | ALB | 32 | 7 | PIK3CA | 26 |
| 4 | ESR1 | 32 | | | |

3.5. GO 分析图

BP、CC、MF 中 P 值前 20 的条目见图 4。BP 包含胰岛素样生长因子受体信号通路(Insulin-Like Growth Factor Receptor Signaling Pathway)、表皮生长因子受体信号通路(Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathway)等；CC 包含细胞质膜(Plasma Membrane)、受体复合物(Receptor Complex)等；MF 包含蛋白酪氨酸激酶活性(Protein Tyrosine Kinase Activity)、组蛋白 H2AX Y142 激酶活性(Histone H2AX Y142 Kinase Activity)等。

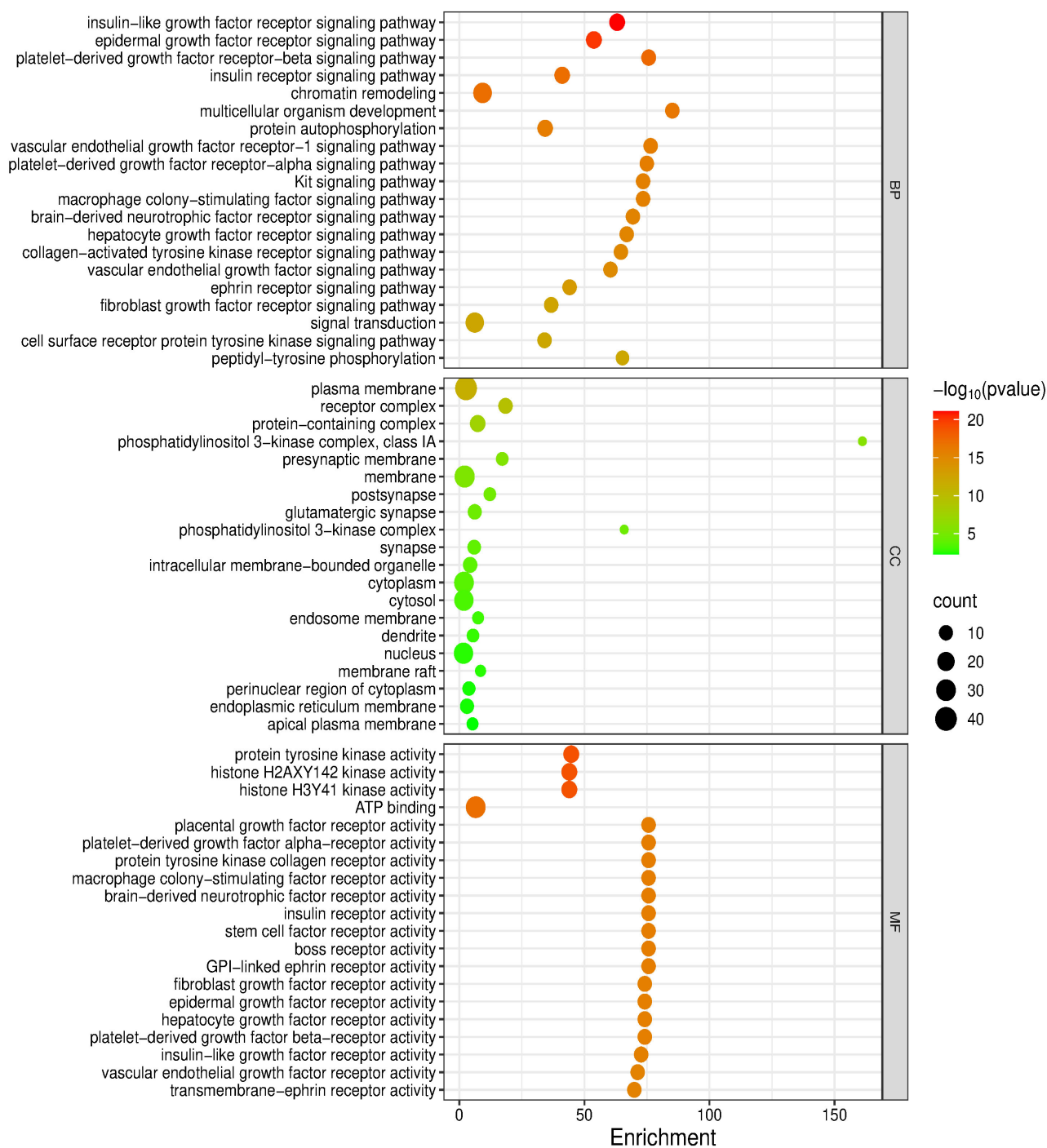


Figure 4. GO analysis chart

图 4. GO 分析图

3.6. KEGG 富集分析图

共得到潜在作用靶点参与的通路 121 条, P 值前 10 的通路见图 5 (气泡大小代表基因数量), 包含癌症中的中央碳代谢(Central Carbon Metabolism in Cancer)、非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer)、癌症中的信号通路(Pathways in Cancer)等。所含基因 > 10 的通路名称见表 3。

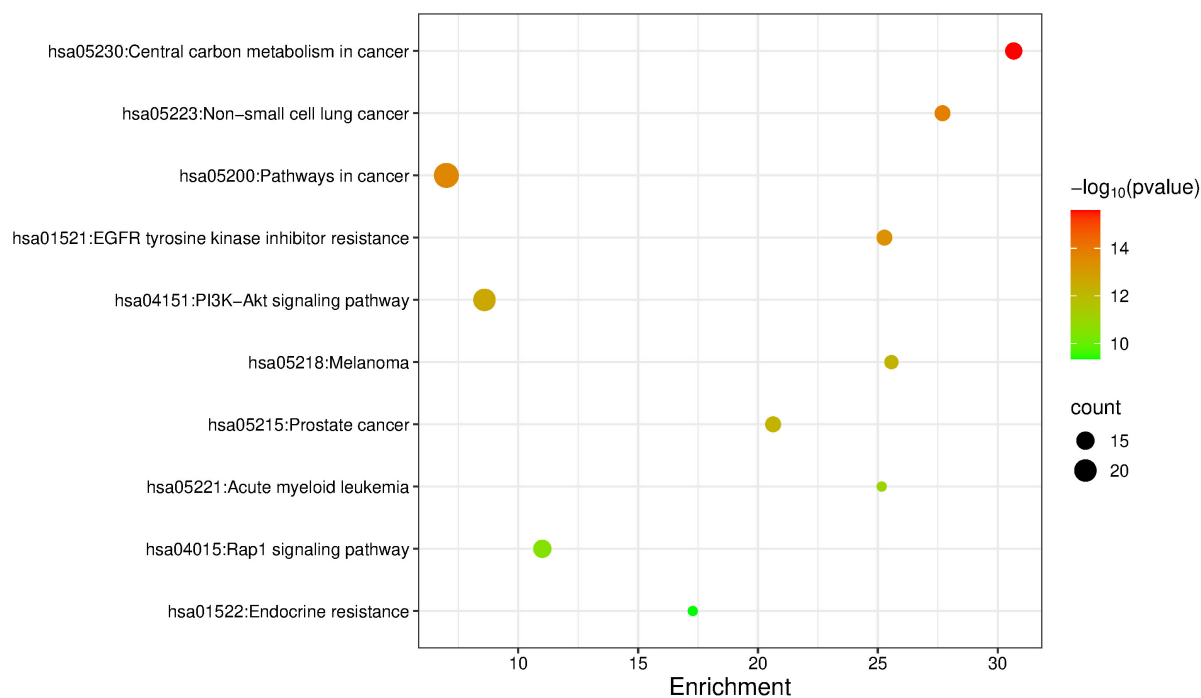


Figure 5. KEGG enrichment analysis chart

图 5. KEGG 富集分析图

Table 3. KEGG analysis pathways

表 3. KEGG 分析通路

| 通路名称 | 基因数 | 通路名称 | 基因数 |
|---|-----|--|-----|
| Pathways in Cancer | 24 | MicroRNAs in cancer | 13 |
| PI3K-Akt Signaling Pathway | 20 | Melanoma | 12 |
| Rap1 Signaling Pathway | 15 | Breast cancer | 12 |
| Central Carbon Metabolism in Cancer | 14 | Proteoglycans in cancer | 12 |
| Ras Signaling Pathway | 14 | Acute myeloid leukemia | 11 |
| Non-Small Cell Lung Cancer | 13 | Endocrine resistance | 11 |
| EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance | 13 | Gastric cancer | 11 |
| Prostate Cancer | 13 | hsa05207:Chemical carcinogenesis-receptor activation | 11 |
| Focal Adhesion | 13 | cAMP signaling pathway | 11 |
| MAPK Signaling Pathway | 13 | Chemical carcinogenesis-reactive oxygen species | 11 |

3.7. 疾病 - 通路 - 靶点 - 成分 - 药物网络图

将 KEGG 分析结果中 P 值前 10 的通路及其相关基因补充进活性成分靶点网络图，构建疾病 - 通路 - 靶点 - 成分 - 药物网络图，见图 6。并使用 AnalyzeNetwork 对其进行分析，选取 Degree 值前 12 的基因作为活跃基因，并与中心基因取交集，获得关键基因 AKT1、EGFR、PIK3CA。

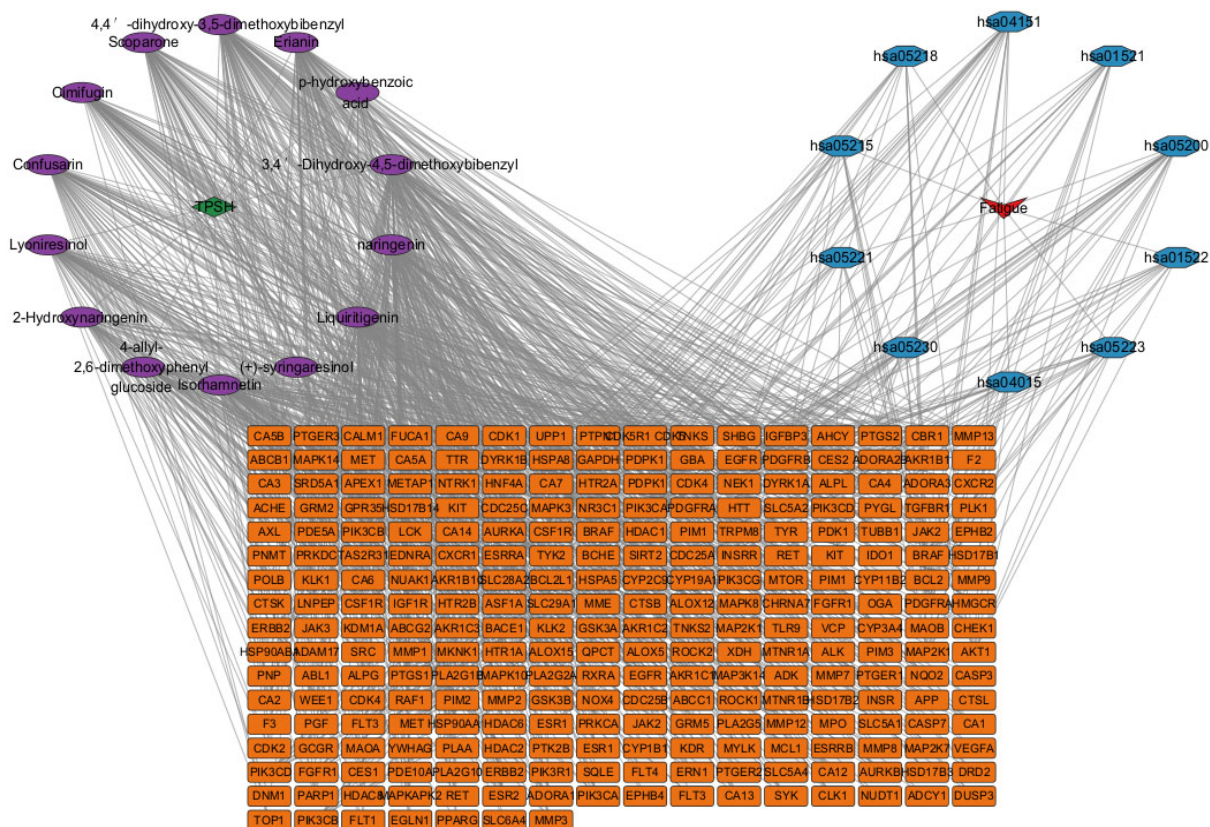


Figure 6. Disease-pathway-target-component-drug network diagram

图 6. 疾病 - 通路 - 靶点 - 成分 - 药物网络图

3.8. 分子对接结果

活性成分 - 靶点网络图中 Degree 值排名前 3 的活性成分依次为 Isorhamnetin、Liquiritigenin、Scoparone，在 PPI 网络中筛选出的关键基因为 AKT1、EGFR、PIK3CA。分子对接结果见表 4，选取对接情况较好的 3 组对其进行可视化，见图 7。

Table 4. Molecular docking results

表 4. 分子对接结果

| 关键基因 | 活性成分 | 结合能 |
|--------|----------------|-------|
| AKT1 | Isorhamnetin | -2.66 |
| AKT1 | Liquiritigenin | -4.48 |
| AKT1 | Scoparone | -3.33 |
| EGFR | Isorhamnetin | -2.57 |
| EGFR | Liquiritigenin | -2.93 |
| EGFR | Scoparone | -3.74 |
| PIK3CA | Isorhamnetin | -2.51 |
| PIK3CA | Liquiritigenin | -3.87 |
| PIK3CA | Scoparone | -2.73 |

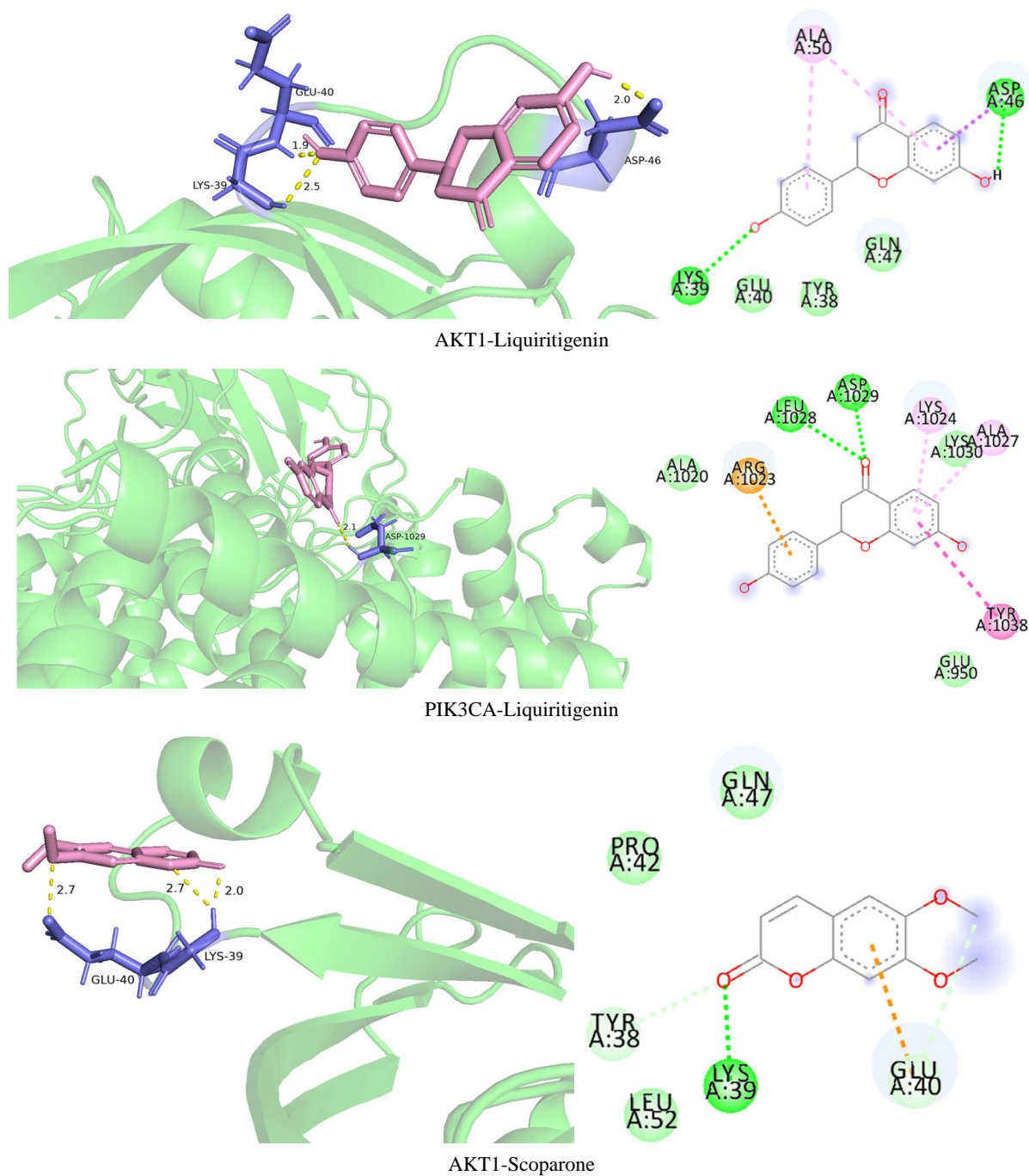


Figure 7. Molecular docking

图 7. 分子对接

4. 讨论

通过现代研究可以发现, 疲劳的机制涉及多方面, 如能量耗竭、代谢产物堆积及氧化应激等, 这些因素都有可能导致疲劳[4] [5]。本次研究得到了 14 个铁皮石斛的主要活性成分, 其中包括毛兰菲、2-羟基柚皮素、异鼠李素等。将成分靶点和疾病靶点取交集得到了 57 个潜在作用靶点, 然后通过分析潜在作用靶点的 PPI 网络图得出 AKT1、EGFR、ALB、ESR1、BCL2、ERBB2、PIK3CA 等基因可能是铁皮石

斛发挥抗疲劳作用的主要靶点。根据 GO 分析的结果可知,在铁皮石斛抗疲劳过程中:生物过程方面,胰岛素样生长因子受体信号通路、表皮生长因子受体信号通路等发挥了重要作用;细胞组分方面,细胞质、受体复合物等信号通路发挥了重要作用;分子功能方面,蛋白酪氨酸激酶活性、组蛋白 H2AX Y142 激酶活性等信号通路发挥了重要作用。根据 KEGG 分析的结果可知,在铁皮石斛抗疲劳的过程中,癌症中的中央碳代谢、非小细胞肺癌、癌症中的信号通路等发挥了重要作用。此外,从 GO 分析和 KEGG 分析的结果中可以看到,细胞质(Cytoplasm)、癌症中的信号通路(Pathways in Cancer)、内分泌耐药(Endocrine Resistance)有多个关键基因参与。

研究表明,铁皮石斛的活性成分中含有多种黄酮类化合物,如异鼠李素[6]、甘草素[7]、柚皮素[8]、2-羟基柚皮素[9]等均属于黄酮类化合物,在抗氧化方面发挥了重要作用[10]。其中甘草素还能够提高线粒体膜电位,从而改善线粒体功能,提高能量水平,对抗疲劳提供帮助[11]。柚皮素的芳香环上含有抗氧化活性极强的三羟基结构[12],一方面可减轻小分子淀粉样 β 蛋白诱导的氧化应激损伤[13],另一方面能通过下调炎症介导的一氧化氮过量生成,发挥显著的抗氧化作用。上述成分可能在铁皮石斛抗疲劳的过程中发挥了重要的作用[14]。

在 PPI 网络筛选出的关键基因中,AKT1、EGFR、PIK3CA 较为活跃,其中 AKT1(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B)是 AKT 激酶家族中重要的一员,又称作蛋白激酶 B,是细胞生长和存活过程的关键介质[15]。研究发现,其在细胞凋亡、细胞运动和侵袭以及介导细胞生长增殖等方面有着十分重要的作用[16]。EGFR(表皮生长因子受体)是 7 号染色体上的一个基因[17],当 EGFR 与其它配体结合后,将以同二聚化或异二聚化的方式来激活下游信号通路,并通过 PI3K/Akt、Raf/MEK/ERK 和 JAK/STAT3 等胞内信号传导途径调控细胞增殖、分化等生命活动[18]。PIK3CA(磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 α)是一种编码磷脂酰肌醇 3-激酶 α (PI3K α)催化亚基的癌基因[19]-[27]。PI3K α 是一种普遍存在的脂质激酶,可促进细胞生长、增殖和存活,也经常癌症中发生突变[28]-[31]。GO 和 KEGG 分析的结果显示,细胞质(Cytoplasm)、癌症中的信号通路(Pathways in Cancer)、内分泌耐药(Endocrine Resistance)三个通路中有多个关键基因参与。细胞质(Cytoplasm)是一个在细胞膜和细胞器(包括细胞核)间隙中发生细胞过程的密集而复杂的环境,作为细胞功能的核心,其中会发生大量的化学反应[32]。癌症中的信号通路(Pathways in Cancer)可以通过多种途径来影响机体生命活动,例如促进细胞增殖、迁移、侵袭、炎症、血管生成、细胞凋亡、细胞免疫反应和上皮-间充质转化等[33]。内分泌耐药(Endocrine Resistance)中胰岛素抵抗等过程可能与抗疲劳有关[34]。上述基因和通路可以通过不同途径调控细胞的生命活动,从而影响小鼠体内物质生成与代谢,可能在铁皮石斛抗疲劳的过程中发挥了重要作用。

本次研究通过网络药理学与分子对接相结合的方法说明了铁皮石斛可以通过多靶点、多途径达到抗疲劳的效果。但是本次研究依然存在很大局限:中药成分收集不全面,可能存在部分成分未被收录,以及疾病基因数据滞后等。

基金项目

2024 年广西中医药大学赛恩斯新医药学院大学生创新训练计划项目(S202413643034)。

参考文献

- [1] 殷恒泽. 大复方“三合汤”治疗慢性疲劳综合征 32 例[J]. 上海中医药杂志, 1999(3): 20-21.
- [2] 戴忠华, 笪芬芳, 朱华, 等. 《中华人民共和国药典》(一部)中石斛药材的演变[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 370-372.
- [3] 邓捷, 付香玉, 赵德强, 等. 石斛多糖对小鼠体内血糖、血脂浓度、免疫功能及抗疲劳能力的影响[J]. 食品研究与开发, 2025, 46(6): 88-95.

- [4] Glaister, M. (2005) Multiple Sprint Work: Physiological Responses, Mechanisms of Fatigue and the Influence of Aerobic Fitness. *Sports Medicine*, **35**, 757-777.
- [5] Zhang, X.Y., Jing, S., Lin, H.J., *et al.* (2019) Anti-Fatigue Effect of Anwulignan via the NRF2 and PGC-1 α Signaling Pathway in Mice. *Food & Function*, **10**, 7755-7766. <https://doi.org/10.1039/c9fo01182j>
- [6] 王婵, 杨颖博. 荷叶的化学成分与药理活性研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(4): 74-81.
- [7] 徐曙, 赵兴增, 周倩, 等. 甘草根中黄酮类化合物的提取、分离与衍生化及其抑菌活性研究[J]. 植物资源与环境学报, 2020, 29(6): 32-41.
- [8] 王宜平, 刘犇, 郑文亚. 柚皮素的生物学功能及其在畜禽生产中的应用[J]. 动物营养学报, 2024, 36(12): 7601-7612.
- [9] 郝冰. Desmodium incanum 根化感物质黄酮碳苷的生物合成与相关糖基转移酶底物专一性研究[D]: [博士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2016.
- [10] 黄琴, 沈杨霞, 张成静, 等. 铁皮石斛多酚和黄酮含量及与抗氧化活性的相关性[J]. 应用与环境生物学报, 2014, 20(3): 438-442.
- [11] 卢琦, 邹林峰, 高远真, 等. 甘草素对长波紫外线诱导的皮肤光老化的保护作用及机制[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(20): 2056-2066.
- [12] Kumar, R.P. and Abraham, A. (2016) PVP-Coated Naringenin Nanoparticles for Biomedical Applications—*In Vivo* Toxicological Evaluations. *Chemico-Biological Interactions*, **257**, 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.07.012>
- [13] Heo, H.J., Kim, D., Shin, S.C., Kim, M.J., Kim, B.G. and Shin, D. (2004) Effect of Antioxidant Flavanone, Naringenin, From Citrus Junoson Neuroprotection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52**, 1520-1525. <https://doi.org/10.1021/jf035079g>
- [14] Rehman, K., Khan, I.I., Akash, M.S.H., *et al.* (2020) Naringenin Downregulates Inflammation-Mediated Nitric Oxide Overproduction and Potentiates Endogenous Antioxidant Status during Hyperglycemia. *Journal of Food Biochemistry*, **44**, e13422.
- [15] Siddika, T., Balasuriya, N., Frederick, M.I., Rozik, P., Heinemann, I.U. and O'Donoghue, P. (2022) Delivery of Active AKT1 to Human Cells. *Cells*, **11**, Article 3834. <https://doi.org/10.3390/cells11233834>
- [16] 杨艳荣, 郑先雷, 李洪洋. AKT1 表达与非小细胞肺癌临床病理特征及预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 364-367.
- [17] Brogowska, K.K., Zajkowska, M. and Mroczko, B. (2023) Vascular Endothelial Growth Factor Ligands and Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 2412. <https://doi.org/10.3390/jcm12062412>
- [18] Sabbah, D.A., Hajjo, R. and Sweidan, K. (2020) Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **20**, 815-834. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200303123102>
- [19] Canaud, G., Hammill, A.M., Adams, D., Vikkula, M. and Keppler-Noreuil, K.M. (2021) A Review of Mechanisms of Disease across PIK3CA-Related Disorders with Vascular Manifestations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 306. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01929-8>
- [20] Castillo, S.D., Tzouanacou, E., Zaw-Thin, M., Berenjeno, I.M., Parker, V.E.R., Chivite, I., *et al.* (2016) Somatic Activating Mutations in *Pik3ca* Cause Sporadic Venous Malformations in Mice and Humans. *Science Translational Medicine*, **8**, 332ra43. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad9982>
- [21] Jansen, L.A., Mirzaa, G.M., Ishak, G.E., O'Roak, B.J., Hiatt, J.B., Roden, W.H., *et al.* (2015) PI3K/AKT Pathway Mutations Cause a Spectrum of Brain Malformations from Megalencephaly to Focal Cortical Dysplasia. *Brain*, **138**, 1613-1628. <https://doi.org/10.1093/brain/awv045>
- [22] Keppler-Noreuil, K.M., Sapp, J.C., Lindhurst, M.J., *et al.* (2014) Clinical Delineation and Natural History of the PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **7**, 1713-1733.
- [23] Kurek, K.C., Luks, V.L., Ayturk, U.M., Alomari, A.I., Fishman, S.J., Spencer, S.A., *et al.* (2012) Somatic Mosaic Activating Mutations in PIK3CA Cause CLOVES Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, **90**, 1108-1115. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.05.006>
- [24] Rios, J.J., Paria, N., Burns, D.K., Israel, B.A., Cornelia, R., Wise, C.A., *et al.* (2013) Somatic Gain-of-Function Mutations in PIK3CA in Patients with Macroductyly. *Human Molecular Genetics*, **22**, 444-451. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds440>
- [25] Rivière, J.B., Mirzaa, G.M., O'Roak, B.J., *et al.* (2012) De Novo Germline and Postzygotic Mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA Cause a Spectrum of Related Megalencephaly Syndromes. *Nature Genetics*, **44**, 934-940.
- [26] Rodriguez-Laguna, L., Agra, N., Ibañez, K., Oliva-Molina, G., Gordo, G., Khurana, N., *et al.* (2019) Somatic Activating Mutations in PIK3CA Cause Generalized Lymphatic Anomaly. *Journal of Experimental Medicine*, **216**, 407-418.

-
- <https://doi.org/10.1084/jem.20181353>
- [27] Vahidnezhad, H., Youssefian, L. and Uitto, J. (2016) Klippel-Trenaunay Syndrome Belongs to the PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS). *Experimental Dermatology*, **25**, 17-19. <https://doi.org/10.1111/exd.12826>
- [28] Bachman, K.E., Argani, P., Samuels, Y., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., *et al.* (2004) The PIK3CA Gene Is Mutated with High Frequency in Human Breast Cancers. *Cancer Biology & Therapy*, **3**, 772-775. <https://doi.org/10.4161/cbt.3.8.994>
- [29] Campbell, I.G., Russell, S.E., Choong, D.Y.H., Montgomery, K.G., Ciavarella, M.L., Hooi, C.S.F., *et al.* (2004) Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancer. *Cancer Research*, **64**, 7678-7681. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-2933>
- [30] Fruman, D.A., Chiu, H., Hopkins, B.D., Bagrodia, S., Cantley, L.C. and Abraham, R.T. (2017) The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*, **170**, 605-635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>
- [31] Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., *et al.* (2004) High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers. *Science*, **304**, 554-554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>
- [32] Kim, H. and Delarue, M. (2025) Dynamic Structure of the Cytoplasm. *Current Opinion in Cell Biology*, **94**, Article 102507. <https://doi.org/10.1016/j.ccb.2025.102507>
- [33] Ji, L., Xu, F., Zhang, J., Song, T., Chen, W., Yin, X., *et al.* (2022) ADRB2 Expression Predicts the Clinical Outcomes and Is Associated with Immune Cells Infiltration in Lung Adenocarcinoma. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 15994. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19991-y>
- [34] Constantin-Teodosiu, D. and Constantin, D. (2021) Molecular Mechanisms of Muscle Fatigue. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11587. <https://doi.org/10.3390/ijms222111587>