

基于网络药理学与体外实验探讨五味子丙素治疗脑胶质瘤的作用机制

程甜甜¹, 满子腾¹, 李筱琳¹, 宋娟¹, 包亚男¹, 林宇¹, 都晓辉¹, 隋欣², 杨宏艳^{1*}

1. 齐齐哈尔医学院药学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000

2. 齐齐哈尔医学院附属第三医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000

摘要: **目的** 基于网络药理学、分子对接技术和体外实验验证探究五味子丙素抗胶质瘤的作用及其机制。**方法** 通过 TCSP 等数据库筛选五味子丙素相关靶点, 借助 GeneCards 等数据库收集胶质瘤相关靶点, 得到五味子丙素与胶质瘤的交集靶点并绘制韦恩图, 用 STRING 数据库构建 PPI 网络, 并利用 Cytoscape 软件筛选出核心交集靶点。利用 DAVID 数据库对交集靶点进行基因本体论 (GO) 和京都基因和基因百科全书 (KEGG) 富集分析, 用 AutoDock 软件通过分子对接验证五味子丙素与核心交集靶点的结合能力, 并运用 PyMol 软件可视化分析。体外实验采用五味子丙素 (25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 处理人胶质瘤 U251 细胞, 应用 CCK-8、划痕实验、Western Blotting 等方法检测五味子丙素对细胞增殖、迁移及蛋白表达的影响。**结果** 共筛选出药物靶点 98 个, 疾病靶点 3 230 个, 药物与疾病交集靶点 63 个, 核心靶点为蛋白激酶 B1 (Akt1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、肉瘤病毒蛋白 (SRC)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、表皮生长因子受体 2 (ERBB2)、磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA) 等。KEGG 通路 142 条, 主要包括磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/Akt、Rap1 和低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路等。体外研究发现, 与对照组相比, 五味子丙素 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 能抑制人胶质瘤 U251 细胞的增殖和迁移, 且五味子丙素 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 均能显著降低 PI3K/Akt 通路相关蛋白 p-Akt 和 p-ERK1/2 蛋白的表达 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。**结论** 五味子丙素可能通过 PI3K/Akt 信号通路抑制人胶质瘤 U251 细胞的增殖和迁移。

关键词: 五味子丙素; 神经胶质瘤; 网络药理学; 分子对接; 体外实验; 蛋白激酶 B1; 表皮生长因子受体; 肉瘤病毒蛋白; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 表皮生长因子受体 2; 磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 α

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)03-0564-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.005

Mechanism of action of schisandrin C in treatment of glioma based on network pharmacology and *in vitro* experiments

CHENG Tiantian¹, MAN Ziteng¹, LI Xiaolin¹, SONG Juan¹, BAO Yanan¹, LIN Yu¹, DU Xiaohui¹, SUI Xin², YANG Hongyan¹

1. School of Pharmacy, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China

2. The Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China

Abstract: **Objective** To investigate the anti-glioma effect of schisandrin C, and its mechanism based on network pharmacology, molecular docking technology and *in vitro* experimental validation. **Methods** Schisandrin C related targets were screened through databases such as TCSP, and glioma related targets were collected using databases like GeneCards. The intersection targets between schisandrin C and glioma were identified and a Venn diagram was drawn. PPI network was constructed using the STRING database, and core intersection targets were screened using the Cytoscape software. GO and KEGG enrichment analyses of the intersecting targets were performed using the DAVID database. The binding ability of schisandrin C to the core intersection targets was verified by molecular docking using AutoDock software, and visualised and analysed using PyMol software. Finally, human glioma U251 cells were treated with schisandrin C (25, 50, and 100 $\mu\text{mol/L}$), and CCK-8, scratch assay and Western Blotting were applied to detect the effects of different concentrations of schisandrin C on cell proliferation, migration and protein expression. **Results** A total of 98 drug

收稿日期: 2025-01-07

基金项目: 黑龙江省中医药管理局项目 (ZHY2023-115); 齐齐哈尔市科技计划联合引导项目 (LSFGG-2022049); 齐齐哈尔医学科学院临床科研基金项目 (QMSI2019L-24)

作者简介: 程甜甜, 硕士, 主要研究方向为神经药理学。E-mail: 2495167814@qq.com

*通信作者: 杨宏艳, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为神经药理学。E-mail: 357723909@qq.com

targets, 3 230 disease targets, and 63 drug-disease intersection targets were screened, and the core targets were Akt1, EGFR, SRC, mTOR, ERBB2, PIK3CA, etc. 142 KEGG pathways were identified, which mainly included PI3K/Akt, Rap1, and HIF-1 signalling pathways. *In vitro* studies found that compared with the control group, schisandrin C 50 and 100 $\mu\text{mol/L}$ inhibited the proliferation and migration of human glioma U251 cells, and low, schisandrin C 25, 50, and 100 $\mu\text{mol/L}$ groups significantly reduced the expression of PI3K/Akt pathway-related proteins ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), p-Akt and p-ERK1/2 proteins. **Conclusion** Schisandrin C may inhibit the proliferation and migration of human glioma U251 cells through the PI3K/Akt signalling pathway.

Key words: Schisandrin C; glioma; network pharmacology; molecular docking; *in vitro* experiments; Akt1; EGFR; SRC; mTOR; ERBB2; PIK3CA

神经胶质瘤是最常见的原发性恶性颅内肿瘤,占颅脑内恶性肿瘤的 40%~60%,具有增殖快、侵袭性强等特点,且预后极差。传统手术切除难以根治,需结合放疗、化疗等方法进行综合治疗,但其对放、化疗也具有明显的耐受性,且血脑屏障的存在也大大降低了化疗药物的效果^[1]。因此,研究开发新型高效的药物对治疗胶质瘤具有十分重要的意义。五味子是木兰科植物五味子的干燥成熟果实,主要分布于华北、东北及河南等地,属药食同源类中药^[2]。五味子丙素是从五味子中分离得到的一种木脂素类小分子化合物,具有多种生物活性,包括抗氧化、抗衰老、保肝和抗癌等作用^[3-6],其作为中药小分子化合物,具有不良反应小^[4]、易透过血脑屏障^[7]和干扰胶质瘤侵袭等优点^[8-9]。因此,五味子丙素值得被研究开发作为治疗脑胶质瘤的潜在药物。本研究旨在探讨五味子丙素对脑胶质瘤细胞增殖迁移的抑制作用及机制,为五味子丙素抗脑胶质瘤的新药研发及临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 网络药理学研究

1.1.1 五味子丙素相关靶点及胶质瘤相关靶点的获取 将 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 数据库获取的五味子丙素的 InChIKey 号导入到 PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库中,找到其相对应的化学结构式,并搜集其 smiles 号,将其导入 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 数据库中进行靶点预测。分别从 OMIM (<http://www.omim.org/>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库中,以“glioma”为检索词搜索胶质瘤相关的基因,将两个数据库的基因取并集然后去重,获得胶质瘤相应的靶点。

1.1.2 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建 在可视化作图网站 Venny (bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny) 中导入五味子丙素和胶质瘤对应的靶点基因,得到

五味子丙素抗胶质瘤的交集靶点。将交集靶点导入 STRING (<https://string-db.org/>) 数据库中,以“homo spains”为条件进行搜索,选择置信度 0.4,并把不相关的节点去掉,将结果导入 Cytoscape 中,构建 PPI 网络,根据 degree 值、介数中心性 (BC)、接近中心性 (CC) 的大小来预测五味子丙素抗胶质瘤的核心靶点。

1.1.3 基因本体论 (GO) 分析和京都基因和基因百科全书 (KEGG) 富集分析 将五味子丙素与胶质瘤的交集靶点导入 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>) 数据库,进行交集靶点的 GO 分析和 KEGG 富集分析,以探寻靶点可能涉及的生物过程、分子功能、细胞组分和潜在通路。

1.2 分子对接

根据前面 Cytoscape 软件计算出的拓扑值筛选出核心靶点,运用 AutoDock 对五味子丙素和核心交集靶点进行分子对接,计算自由结合能,利用 PyMOL 进行可视化。

1.3 体外实验验证

1.3.1 药品和试剂 五味子丙素 (美国 MCE 公司,质量分数 99.95%,批号 156406); DMEM (美国 Gibco 公司,批号 8123137); 胎牛血清 (苏州海星生物科技有限公司,批号 230305D1); CCK-8 试剂盒 (北京博奥森生物科技有限公司,批号 BB12229069); p-蛋白激酶 B (Akt) (美国 CST 公司,批号 0004060T002704252029)、Akt (4691S) 兔抗 (美国 CST 公司,批号 0004691T002809192029)、p-细胞外调节蛋白激酶 (ERK) (4370S) 兔抗 (美国 CST 公司,批号 0004370S002812302027)、ERK (4695T) 兔抗 (美国 CST 公司,批号 0004695T003511282027); β -肌动蛋白 (β -actin) 单克隆抗体 (上海碧云天生物技术有限公司,批号 070523230928); 特超敏 ECL 化学发光试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司,批号 103122230616)。

1.3.2 细胞 人胶质瘤 U251 细胞株购自苏州海星生物科技有限公司。

1.3.3 CCK-8 法检测 U251 细胞增殖 取对数生长期的 U251 细胞, 将细胞按照每孔 3×10^3 个的密度接种于 96 孔板内, 37°C 、5% CO_2 培养 24 h, 加入不同浓度 (0、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 五味子丙素分别孵育 24、48、72 h 后, 加入 CCK-8 继续培养 1 h 后, 酶标仪测量各孔在 450 nm 的吸光度 (A) 值。实验重复 6 次, 每次 6 个复孔。

1.3.4 划痕实验检测 U251 细胞迁移 将人胶质瘤 U251 细胞以每孔 5×10^5 个细胞接种于 6 孔板内, 当细胞融合达到 90% 以上时, 用 10 μL 移液器吸头尖端刮除细胞单层, 用 PBS 洗 3 次, 把漂浮的细胞冲洗下来, 然后加入不同浓度 (0、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 五味子丙素, 用不含血清的培养基继续培养, 分别在 0、24 h 进行拍照获取照片, 实验结束后, 计算细胞迁移率。

细胞迁移率 = (0 h 的划痕面积 - 24 h 的划痕面积) / 0 h 的划痕面积

1.3.5 Western blotting 实验检测蛋白表达 实验结束后, 收集细胞, 按照课题组已发表的实验方法进行实验^[10]。孵育 p-Akt、Akt、p-ERK、ERK 抗体 (1:1000) 4°C 过夜。二抗 (1:5000) 37°C 孵育 1 h 后, TBST 洗 3 次, 化学发光液显影成像。

1.3.6 数据分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用统计软件 GraphPad Prism 8.0.2 进行统计分析, 多组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 网络药理学部分

2.1.1 五味子丙素抗胶质瘤的靶点筛选结果 获取并筛选出五味子丙素相关靶点 98 个。在 OMIM 数据库中, 搜索得到 31 个靶点, 在 GeneCards 数据库中, 设置 Relevance Score ≥ 1 , 得到 3 213 个靶点, 2 个疾病数据库搜索得到的靶点取并集, 去重, 最终得到 3 230 个靶点。将五味子丙素相关靶点与胶质瘤的靶点分别导入 Venny 2.1.0 中获取交集靶点, 发现五味子丙素与胶质瘤之间有 63 个交集靶点, 见图 1, 选择二者交集靶点并导出。

将上述 63 个靶点导入到 STRING 数据库中, 绘制五味子丙素抗胶质瘤的 PPI 网络, 并通过 Cytoscape 进行可视化分析。节点的大小和颜色与 degree 值呈正相关, 绘制置信度为 0.4 的 PPI 网络, 并把不相关的节点去掉, 见图 2。经 Cytoscape 计算

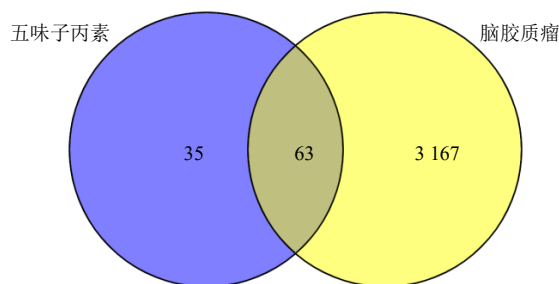


图 1 五味子丙素靶点与胶质瘤靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of schisandrin C targets and glioma

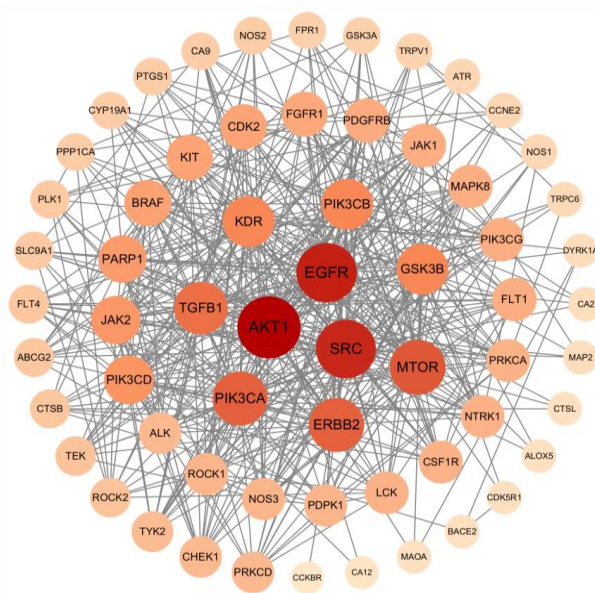


图 2 置信度 0.4 下的 PPI 网络

Fig. 2 PPI network at a confidence level of 0.4

degree 值、BC 值、CC 值, 筛选出排序前 10 位的核心靶点, 分别为 Akt1、表皮生长因子受体 (EGFR)、肉瘤病毒蛋白 (SRC)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、表皮生长因子受体 2 (ERBB2)、磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGFB1)、糖原合酶激酶 3β (GSK3B)、激酶插入域受体 (KDR)、PIK3CB。提示其可能在五味子丙素抗胶质瘤治疗中发挥重要作用。

2.1.2 五味子丙素抗胶质瘤靶点的 GO 与 KEGG 功能富集分析结果 将五味子丙素抗胶质瘤交集靶点利用 DAVID 平台进行 GO 分析和 KEGG 分析。GO 分析显示, 生物过程 (BP) 可能与蛋白质磷酸化、肽基酪氨酸磷酸化、蛋白激酶 B 信号的正向调节等有关, 细胞组分 (CC) 主要在质膜、复合物、膜筏等部位分布, 分子功能 (MF) 可能与蛋白激酶活性、ATP 结合、蛋白酪氨酸激酶活性等有关, 见

图 3。KEGG 通路分析显示，五味子丙素抗胶质瘤的作用机制可能涉及磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/Akt

信号通路、Rap1 信号通路、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路等途径，见图 4。

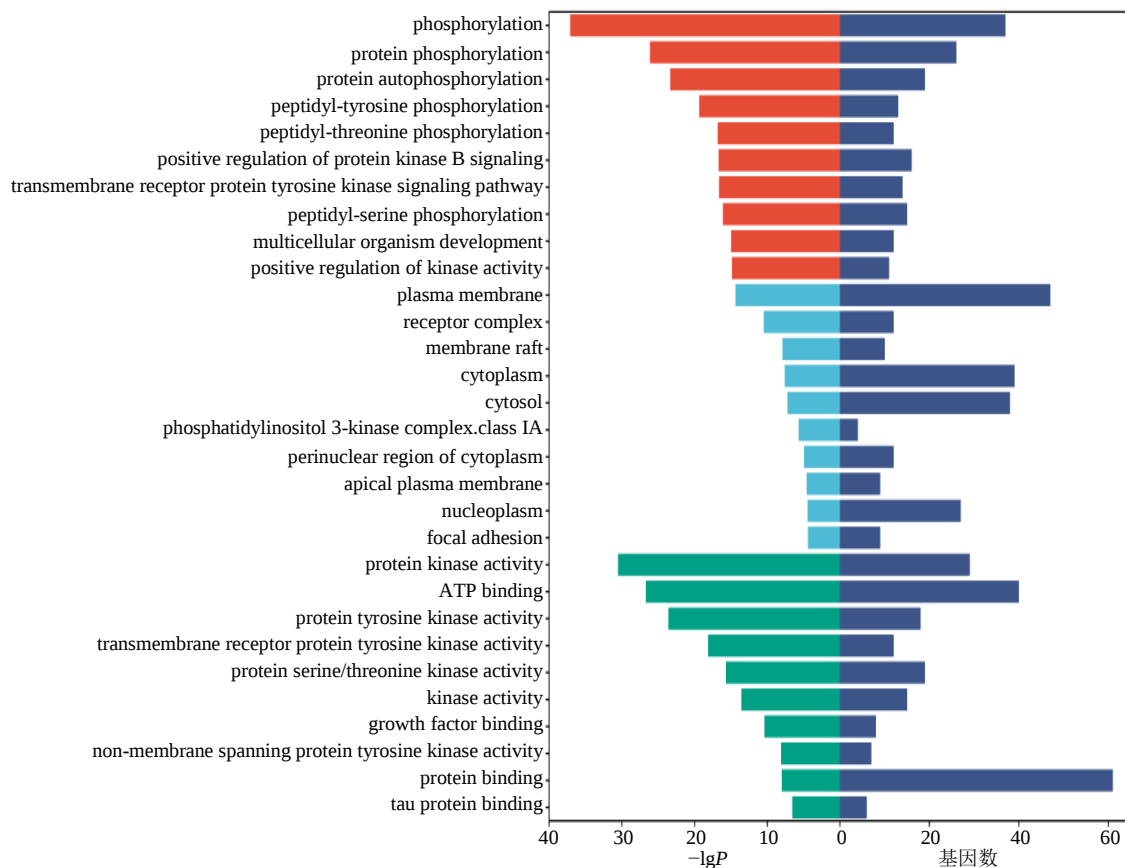


图 3 GO 分析

Fig. 3 GO analysis

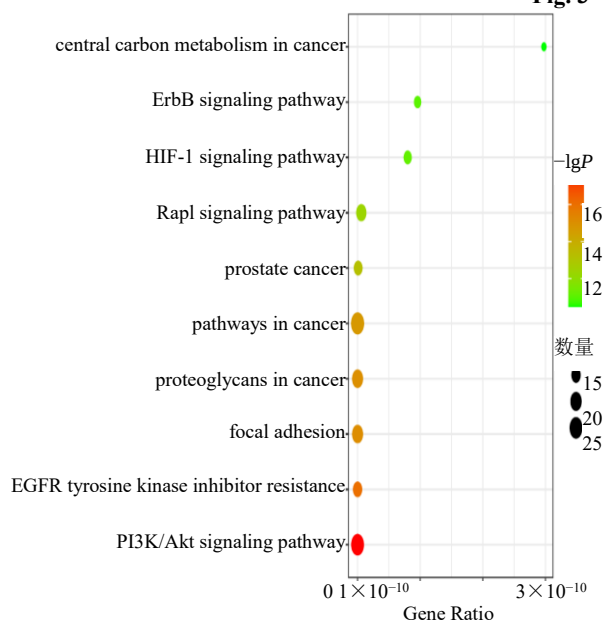


图 4 KEGG 通路分析

Fig. 4 KEGG pathway analysis

2.2 分子对接

运用 AuToDock 软件对五味子丙素和核心靶点蛋白进行分子对接，分子对接结果显示五味子丙素与前 6 位核心交集靶点的结合能均小于 -5 kcal/mol ($1 \text{ cal}=4.2 \text{ J}$)，均能良好对接。五味子丙素抗胶质瘤核心靶点蛋白部分分子对接结果见表 1，可视化结果见图 5。

表 1 五味子丙素抗胶质瘤核心靶点蛋白部分分子对接结果
Table 1 Partial molecular docking results of schisandrin C against glioma core target proteins

有效成分	核心靶点	PDB 编号	结合能/($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)
五味子丙素	Akt1	6TN5	-5.93
	EGFR	8A27	-5.57
	SRC	2H8H	-5.97
	mTOR	7PED	-5.46
	ERBB2	7PCD	-5.36
	PIK3CA	7LEC	-5.64

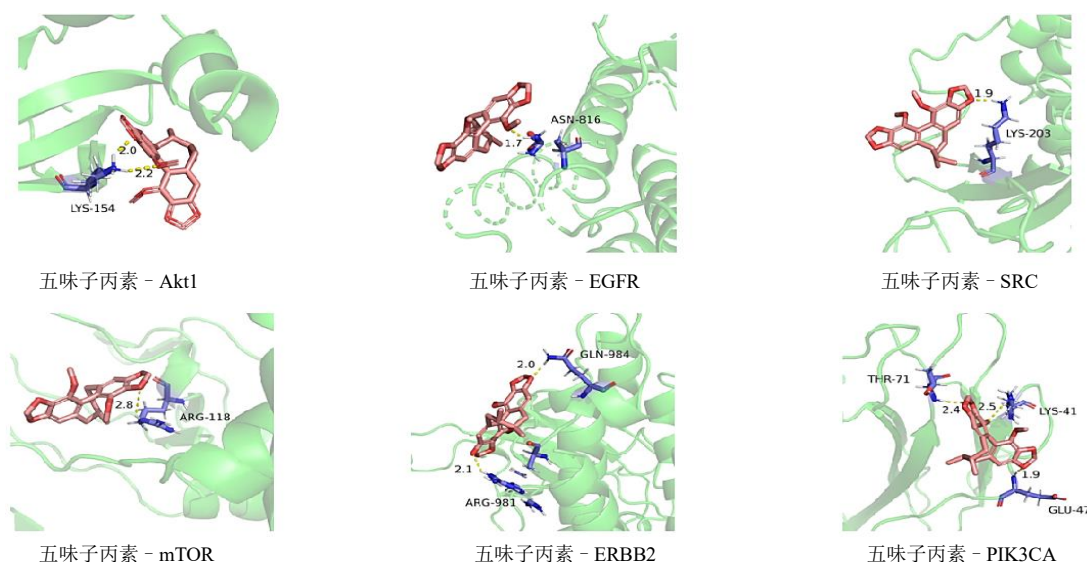


图 5 对接相互作用模式图

Fig. 5 Docking interaction pattern diagram

2.3 体外实验部分

2.3.1 五味子丙素对人胶质瘤 U251 细胞增殖的影响 与对照组相比, U251 细胞经过五味子丙素(50、100 $\mu\text{mol/L}$) 分别作用 24、48、72 h 后, 细胞存活

率逐渐下降 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 见表 2。

2.3.2 五味子丙素对人胶质瘤 U251 细胞迁移的影响 如图 6 所示, 与对照组比较, 五味子丙素(25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 组的细胞迁移率均显著降低 ($P <$

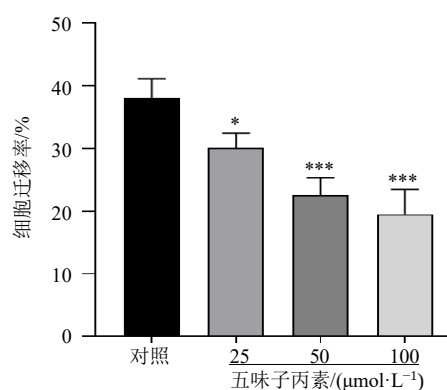
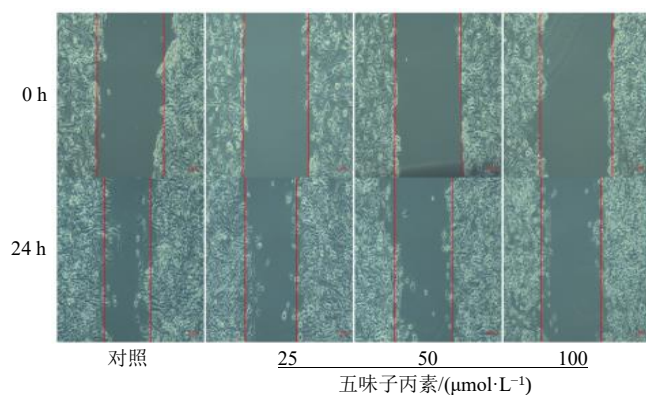
表 2 五味子丙素浓度及作用时间对 U251 细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 2 Effect of schisandrin C concentration and exposure time on the viability of U251 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	浓度/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	细胞增殖率/%		
		24 h	48 h	72 h
对照	—	112.54 $\pm$ 16.09	110.46 $\pm$ 13.50	109.21 $\pm$ 1.83
五味子丙素	25	105.02 $\pm$ 16.64	116.48 $\pm$ 9.93	105.57 $\pm$ 6.76
	50	93.77 $\pm$ 14.18*	86.88 $\pm$ 17.48*	63.20 $\pm$ 2.80***
	100	88.49 $\pm$ 10.24*	77.37 $\pm$ 8.82*	51.06 $\pm$ 5.63**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group.



与对照组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs control group.

图 6 五味子丙素对 U251 细胞迁移的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 6 Effect of schisandrin C on the migration of U251 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

0.05、0.001)，呈浓度相关性。

2.3.3 五味子丙素对人胶质瘤 U251 细胞 Akt 和 ERK1/2 蛋白表达的影响 Western blotting 结果显示，与对照组相比，五味子丙素给药组 p-Akt/Akt 和 p-ERK1/2/ERK1/2 蛋白相对表达量均明显下调 ($P<0.05$ 、0.01、0.001)，且呈浓度相关性，见图 7、表 3。

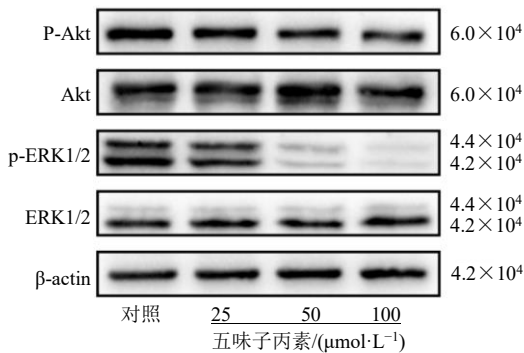


图 7 五味子丙素作用 72 h 后 Akt 和 ERK1/2 蛋白的表达量
Fig. 7 Expression levels of Akt and ERK1/2 proteins after 72 h of schisandrin C treatment

表 3 各组 U251 细胞中 Akt 和 ERK1/2 蛋白表达的比较
($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 3 Comparison of Akt and ERK1/2 protein expression in U251 cells among different groups ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)			
组别	浓度/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	p-Akt/Akt	p-ERK/ERK
对照	—	1.41 $\pm$ 0.19	1.20 $\pm$ 0.08
五味子丙素	25	1.00 $\pm$ 0.05*	0.76 $\pm$ 0.19*
	50	0.67 $\pm$ 0.19***	0.47 $\pm$ 0.24**
	100	0.57 $\pm$ 0.15***	0.21 $\pm$ 0.06***

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group.

3 讨论

近年来，五味子丙素的保肝作用一直是研究的热点，但其抗肿瘤的研究屈指可数，本研究通过网络药理学的方法，应用 TCMSP 数据库，以化合物的口服生物利用度、类药性以及血脑脊液屏障参数作为筛选条件对五味子的活性成分进行筛选，发现五味子丙素的综合指标最优，本研究通过网络药理学、分子对接技术和体外实验验证的方法探讨五味子丙素抗胶质瘤的作用及机制，以期为抗胶质瘤的新药研发及临床应用提供数据支持。

网络药理学结果显示 Akt1、EGFR、SRC、mTOR、ERBB2、PIK3CA 等靶点可能是五味子丙素抗胶质瘤的关键靶点。Akt 通常被称为蛋白激酶 B，其与 PI3K、mTOR 共同参与 PI3K/Akt 信号通路，是 PI3K 下游的主要信号靶点，也是 PI3K/Akt 信号传导途径的关键环节^[11]。当 Akt 在丝氨酸 Ser473 和

苏氨酸 Thr308 位点被磷酸化并完全激活后可以调控细胞的代谢、增殖、存活以及蛋白质的合成等功能^[12-13]。有研究表明 EGFR 在神经胶质瘤中的表达量明显增加^[14]。Src 是一种酪氨酸激酶，是 Src 家族激酶 (SFKs) 的成员之一，其可以与多种酪氨酸激酶受体相互作用，与细胞增殖、侵袭和转移等密切相关，在许多人类恶性肿瘤的产生与发展过程中也起着重要作用^[15-17]。对五味子丙素和胶质瘤疾病靶点取交集，共获得 63 个靶点。对这些交集靶点进行富集分析发现，它们主要参与调控 PI3K/Akt、Rap1、HIF-1 等信号通路以及蛋白质磷酸化、肽基酪氨酸磷酸化、蛋白激酶 B 信号的正向调节等生物过程。PI3K/Akt 信号通路是哺乳类动物最重要的细胞内信号通路之一，参与调节细胞增殖、分化、生长、凋亡等重要生理功能，是促进肿瘤生长和进展的重要信号通路^[18-19]。另外，ERK 作为细胞外调节激酶，在细胞的增殖和凋亡中发挥着不容小觑的作用，在信号通路中 p-ERK1/2 是通路激活的标志，其表达的高低是影响信号通路的关键。有大量研究表明 ERK1/2 信号通路在胶质瘤中呈现异常激活状态，并参与胶质瘤发生发展^[20-22]。分子对接结果显示，五味子丙素与 Akt1、EGFR、SRC、mTOR、ERBB2、PIK3CA 6 个核心靶点的结合能均 <-5 kcal/mol。

基于上述结果，本实验进一步通过体外实验验证五味子丙素是否可以通过 PI3K/Akt/ERK 信号通路发挥抗胶质瘤的作用。CCK-8 结果显示，五味子丙素 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 能明显抑制 U251 细胞增殖。划痕实验结果显示，五味子丙素能明显抑制 U251 细胞的迁移。Western blotting 结果显示，五味子丙素浓度相关性抑制 U251 细胞 p-Akt/Akt 和 p-ERK/ERK 的蛋白表达，以上结果提示五味子丙素可能通过下调 Akt 和 ERK 蛋白，调控 PI3K/Akt/ERK 信号通路，进而抑制人胶质瘤 U251 细胞的增殖和迁移，发挥抗胶质瘤的作用。

综上所述，本研究基于网络药理学和分子对接预测了五味子丙素抗胶质瘤的潜在作用靶点和作用机制，并进一步通过体外实验验证了相关通路的部分靶点，挖掘了五味子活性成分中的五味子丙素抗胶质瘤作用机制，为抗胶质瘤的新药研发提供了新的思路，同时也为中药的现代化发展与进步做出了相应的贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张伟, 王政. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南 (精简版) [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(16): 811-818.
- [2] 刘继艳, 王冰, 李超宇, 等. 五味子非药用部位活性成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(9): 3179-3189.
- [3] 杜孝林, 刘寅, 杨亚男. 五味子丙素通过 SIRT1/PGC-1 α /NRF1 通路减轻脂多糖诱导的大鼠心肌细胞氧化应激损伤机制的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(8): 1044-1050.
- [4] 苏小明, 王岳杨, 徐铭晨, 等. 五味子丙素对 H₂O₂ 诱导的 HaCaT 细胞衰老作用的影响及机制 [J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(3): 221-230.
- [5] 姚佳丽, 徐海能, 范齐昀, 等. 五味子丙素体外抗胃癌细胞系 AGS 的活性 [J]. 温州医科大学学报, 2021, 51(3): 187-191.
- [6] Wu Z X, Zhao X M, Li R S, *et al.* The combination of schisandrin C and luteolin synergistically attenuates hepatitis B virus infection via repressing HBV replication and promoting cGAS-STING pathway activation in macrophages [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 48.
- [7] 王巍巍. 五味子和甘草活性成分及新型降色胺衍生物神经保护机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2021.
- [8] Choi Y W, Kim K, Jo J Y, *et al.* Wuweizisu C from *Schisandra chinensis* decreases membrane potential in C6 glioma cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(9): 1006-1012.
- [9] 庄文越, 徐铭晨, 李正祎. 五味子抗肿瘤作用及其相关机制研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(6): 449-451.
- [10] 韩云峰, 田三春, 杨宏艳, 等. 五味子酚对 H₂O₂ 诱导 SH-SY5Y 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(4): 273-277.
- [11] Linton M F, Moslehi J J, Babaev V R. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2703.
- [12] Fruman D A, Chiu H, Hopkins B D, *et al.* The PI3K pathway in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [13] Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: Navigating the network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [14] 刘志轩, 姜蕊. EGFR 在胶质瘤中的表达及其与胶质瘤诊断和预后的分析 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(14): 2349-2351.
- [15] Caner A, Asik E, Ozpolat B. SRC Signaling in cancer and tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1270: 57-71.
- [16] Mitra S K, Schlaepfer D D. Integrin-regulated FAK-Src signaling in normal and cancer cells [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18(5): 516-523.
- [17] Liu S T, Pham H, Pandol S J, *et al.* Src as the link between inflammation and cancer [J]. *Front Physiol*, 2014, 4: 416.
- [18] Jin Q X, Zhao J H, Zhao Z J, *et al.* CAMK1D inhibits glioma through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 845036.
- [19] Barzegar Behrooz A, Talaie Z, Jusheghani F, *et al.* Wnt and PI3K/Akt/mTOR survival pathways as therapeutic targets in glioblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1353.
- [20] Yu Z T, Ye S Q, Hu G Y, *et al.* The RAF-MEK-ERK pathway: Targeting ERK to overcome obstacles to effective cancer therapy [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(3): 269-289.
- [21] Bhattacharya D, Chaudhuri S, Singh M K, *et al.* T11TS inhibits Angiopoietin-1/Tie-2 signaling, EGFR activation and Raf/MEK/ERK pathway in brain endothelial cells restraining angiogenesis in glioma model [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(3): 455-466.
- [22] 姜右川, 余妍, 赵国, 等. 过表达三结构域蛋白 48 调控 p-ERK1/2 抑制胶质瘤生长的作用机制 [J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(5): 29-36.

[责任编辑 高源]