

基于网络药理学探讨益金方治疗肺癌的作用机制^Δ

李经蕾*, 侯 炜*(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)03-0278-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.006



摘要 目的: 基于前期研究成果并结合网络药理学及分子对接技术, 探讨益金方治疗肺癌的作用机制。方法: 从多个开放数据平台获取益金方药物作用基因和肺癌相关基因。基于 Cytoscape 探索药物成分-靶点关系谱, 探寻关键化合物。基于 STRING 平台完成蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络的建立, 采用 Cytoscape-CytoNCA 拓扑分析筛选核心靶点。通过 R-ClusterProfiler 对靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书富集分析。最后, 利用 AutoDock 对关键有效成分与肺癌通路相关核心靶点进行对接验证。结果: 益金方的主要药物有效成分有 157 个, 其包含潜在治疗靶点 235 个。通过 5 个数据平台共获得了 8 585 个肺癌相关靶点。药物潜在治疗靶点和数据平台的共享靶点为 215 个。从 PPI 核心网络中筛选核心靶点 18 个。GO 功能富集分析结果显示, 相关靶点在各种生物过程、细胞功能方面富集显著, 靶点与肺癌信号通路关系密切。根据分子对接结果, 紫杉素、槲皮素、柚皮素、木犀草素、甘草查尔酮 A、山柰酚、异鼠李素、薯蓣皂苷元和刺槐素能够与肺癌通路相关的核心靶点紧密结合。结论: 益金方的主要药物有效成分可能通过多个靶点和信号通路干预肺癌, 这可能是该方产生治疗效果的机制之一。

关键词 朴炳奎; 肺癌; 网络药理学; 分子对接; 益金方

Mechanism of Yijin Formula in the Treatment of Lung Cancer Based on Network Pharmacology^Δ

LI Jinglei, HOU Wei (Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Yijin formula in the treatment of lung cancer based on previous research results, network pharmacology and molecular docking technology. **METHODS:** Yijin formula drug-acting genes and lung cancer-related genes were obtained from multiple open data platforms. Drug component-target correlation and key compounds were explored based on Cytoscape. Protein-protein interaction (PPI) network was established based on STRING platform, and Cytoscape-CytoNCA topological analysis was used to screen the core targets. Gene ontology (GO) and Kyoto gene and genome encyclopedia analysis of targets were performed by R-ClusterProfiler. Finally, AutoDock was used to validate the docking of key active components with core targets related to lung cancer pathways. **RESULTS:** The active components of Yijin formula were 157, which contained 235 potential therapeutic targets. A total of 8 585 lung cancer-related targets were obtained from 5 data platforms. The number of potential therapeutic targets shared by the drug and the data platforms was 215. A total of 18 core targets were screened from the PPI core network. GO functional enrichment analysis showed that the related targets were significantly enriched in various biological processes and cell functions, and the targets were closely related to lung cancer signaling pathways. According to molecular docking results, paclitaxel, quercetin, naringenin, lignocerotoxin, glycyrrhizin chalcone A, kaempferol, isorhamnetin, diosgenin element and aconitine were able to bind tightly to the core targets associated with the lung cancer pathway. **CONCLUSIONS:** The active components of Yijin formula may intervene in lung cancer through multiple targets and signaling pathways, which may be one of the mechanisms of therapeutic effects.

KEYWORDS Piao Bingkui; Lung cancer; Network pharmacology; Molecular docking; Yijin formula

恶性肿瘤的发病率和死亡率居高不下, 已成为临床亟需解决的难题。根据国家癌症中心 2022 年发布的全国恶性肿瘤统计数据, 死亡率最高的肿瘤类型仍为肺癌 (lung cancer, LC), 对我国人民健康构成了极大威胁^[1]。现代医学对 LC 的

治疗方式主要为手术、放化疗和靶向治疗等, 由于不可避免的术后并发症、放化疗后的不良反应及药物敏感度下降等问题, 其治疗模式仍存在一定的限制^[2]。中医药因具有适应证广泛、不良反应小和减毒增效等诊疗优势和特色, 已被广泛应用于 LC 治疗的全过程^[3-4]。

朴炳奎教授作为全国名中医专家、首都国医名师, 长期致力于中医药防治恶性肿瘤的研究, 临床经验丰富, 对 LC 的治疗见解独到。前期研究结果显示, 朴炳奎教授治疗 LC 的核心处方——益金方的主要药物为黄芪、土茯苓、太子参、白术、北

^Δ 基金项目: 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (No. CI2021A01801)

* 博士研究生。研究方向: 中医药防治恶性肿瘤。E-mail: lijinglei535@foxmail.com

通信作者: 主任医师, 博士生导师。研究方向: 中医药防治恶性肿瘤。E-mail: houwei1964@163.com

沙参、桔梗和甘草^[5]。本研究基于团队既往研究成果,结合网络药理学分析方法,进一步探索益金方治疗 LC 的作用机制,以期为后续研究提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 益金方的主要药物有效成分及靶点筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 筛选益金方所有药物的潜在靶点。基于口服生物利用度 (OB) ≥30% 和类药性 (DL) ≥0.18 的标准,对益金方的有效成分进行筛选。通过 PubChem 获得有效成分活性化合物的分子结构。

1.2 LC 相关靶点的检索

通过治疗靶点数据库、药物遗传学与药物基因组学知识库、人类孟德尔遗传综合数据库、DrugBank 和 GeneCards 等开放数据平台检索 LC 的相关靶点。

1.3 有效成分化合物同靶点网络、蛋白作用关系谱的建立

通过 Cytoscape 3.8.0 构建益金方主要药物的活性化合物及其靶点的作用关系图谱。通过 STRING 探索调控网络中的蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 模式,互作值 = 0.9,隐藏无关联性节点,通过 Cytoscape-CytoNCA 分析确定核心靶点网络。

1.4 基因本体 (GO) 功能富集分析及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

为明确益金方的主要药物成分对 LC 的作用途径,基于益金方主要药物与 LC 共有靶点,进行 GO 功能富集分和 KEGG

通路富集分析,对 GO 富集分析中生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 和分子功能 (MF) 排序居前 10 位的条目及 KEGG 富集分析中排序居前 30 位的条目进行可视化, $P < 0.05$ 。

1.5 分子对接

将核心靶点网络中的基因与 KEGG-非小细胞肺癌及 KEGG-小细胞肺癌通路中富集的基因取交集,最终确定与 LC 通路相关的关键靶点。通过 PubChem 平台获取的益金方关键活性化合物的 2D 结构,依托 ChemBio3D 对其进行 3D 结构的转化及优化。通过 RSCB PDB 获得关键靶点的蛋白质结构,基于 PyMOL 去除水分子和小分子配体,经 AutoDockTools 加氢等预处理,最终通过 VINA 对靶点蛋白和药物分子进行分子对接,并获得相应对接结合能。结合能 ≤ -20.9 kJ/mol 时,说明二者结合效果较好^[6]。结合能的高低代表靶点与活性化合物结合状态的疏密,结合能 ≤ -29.3 kJ/mol 时,常被认为二者存在强的结合能力。

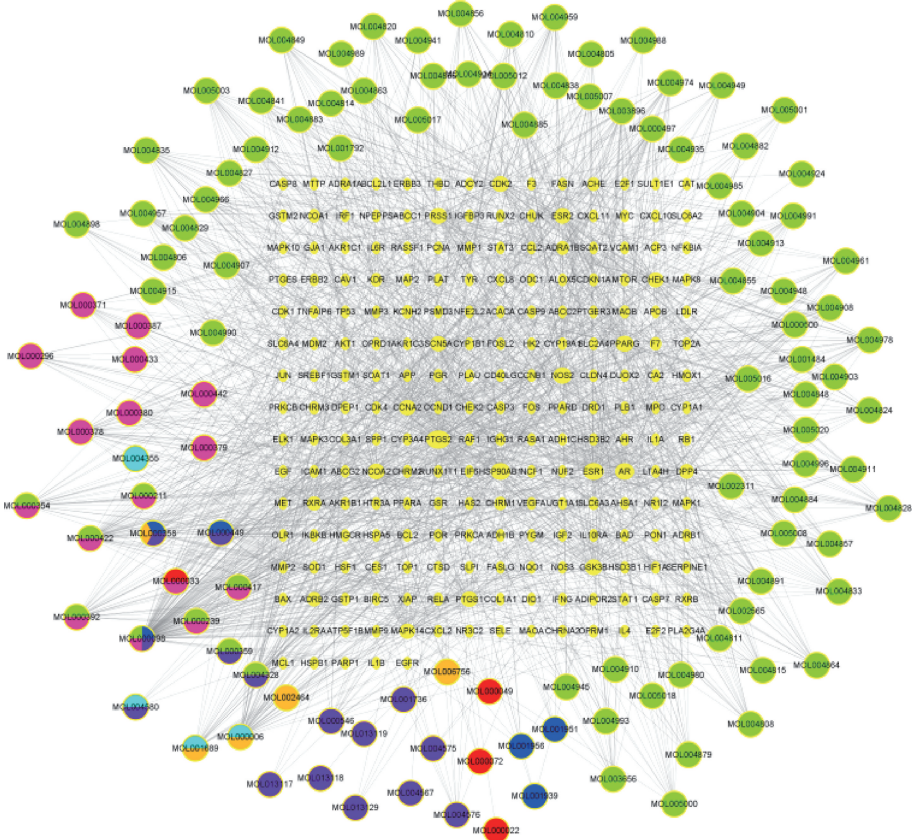
2 结果

2.1 益金方主要药物有效成分及潜在靶点分析

最终检索获得益金方的有效成分 157 个。5 个平台共获得 LC 相关潜在靶点 8 585 个,TCMSP 平台获得药物作用靶点 235 个,经交叉分析,最终确定共同作用靶点 215 个。

2.2 有效成分-靶点作用网络分析

与益金方主要药物相关的作用网络由 120 个有效成分和 215 个靶点构成,见图 1。



中心黄色部分为靶点;草绿色节点表示有效成分源自甘草;粉色节点表示有效成分源自黄芪;红色节点表示有效成分源自白术;蓝紫色节点表示有效成分源自土茯苓;天青色节点表示有效成分源自桔梗;蓝色节点表示有效成分源自北沙参;橙色节点表示有效成分源自太子参。

图1 益金方主要药物的有效成分与靶点调控网络

2.3 PPI 网络的构建与核心靶点群的筛选

PPI 网络见图 2。为探究关键靶点之间潜在的作用关系，本研究从 STRING 捕获了具有相互作用关系的靶点。通过 Cytoscape-CytoNCA 对关系网络进行了深度分析，综合评估网络节点的度中心性、中间中心性、紧密中心性、特征向量中心性、网络中心性和局部平均连通性后，基于上述所有值的中位数确定了最终的核心靶点群，由 18 个靶点构成，即雌激素受体 α (ESR1)；细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 1A (CDKN1A)；过氧化物酶体增殖物激活受体 A (PPARA)；丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 1；信号转导及转录激活因子 (STAT) 1；MAPK14；蛋白激酶 B (Akt) 1；核因子 κ B-p65 (RELA)；FOS 原癌基因，AP-1 转录因子亚单位 (FOS)；Jun 原癌基因，AP-1 转录因子亚单位 (JUN)；表皮生长因子受体 (EGFR)；肿瘤蛋白 p53 (TP53)；视网膜母细胞瘤基因 (RB1)；细胞周期蛋白 D1 (CCND1)；髓细胞增生原癌基因 (MYC)；STAT3；低氧诱导转录因子 1 α (HIF1A)；MAPK3，见图 3。

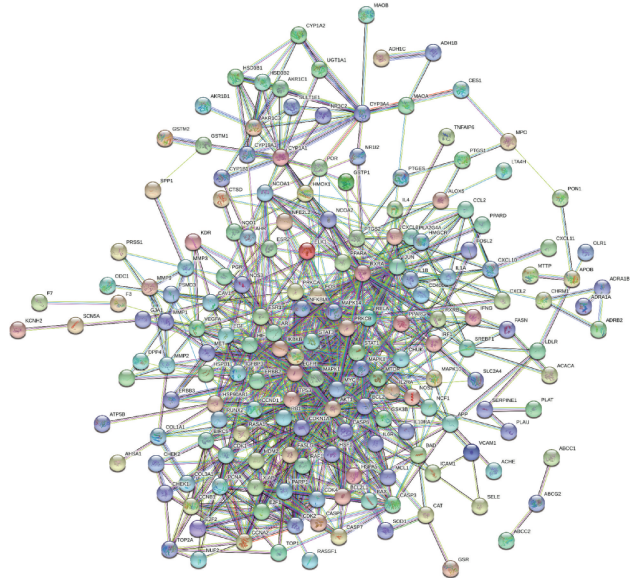


图 2 PPI 网络

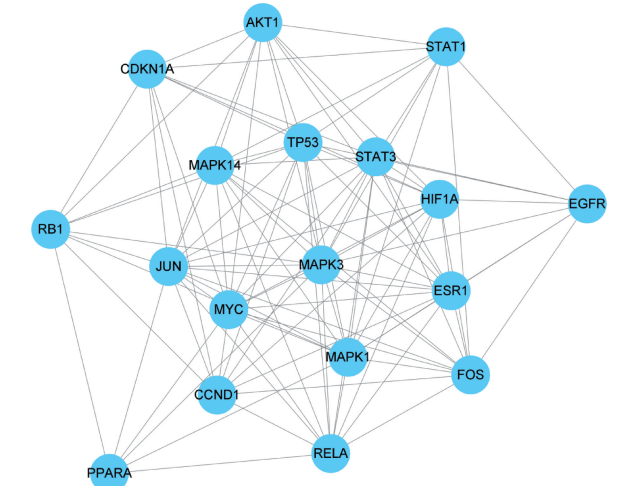


图 3 PPI 网络的核心靶点群

2.4 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

对 215 个靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析，见图 4—5。GO-BP 富集分析结果显示，靶点主要富集于对脂多糖的反应、对营养水平的反应；GO-CC 富集分析结果显示，靶点广泛富集于膜筏、腔静脉和等离子体膜筏；GO-MF 富集分析结果显示，靶点与类固醇激素受体活性、磷酸酶结合关系密切。KEGG 富集分析结果显示，靶点主要富集于化学致癌-受体激活、非小细胞肺癌、铂耐药性和小细胞肺癌等通路。

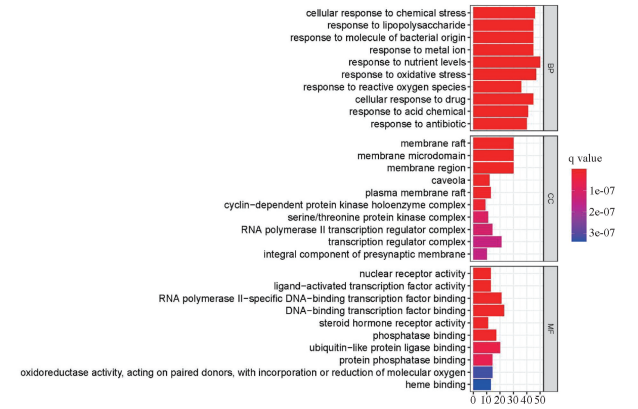


图 4 GO 功能富集分析

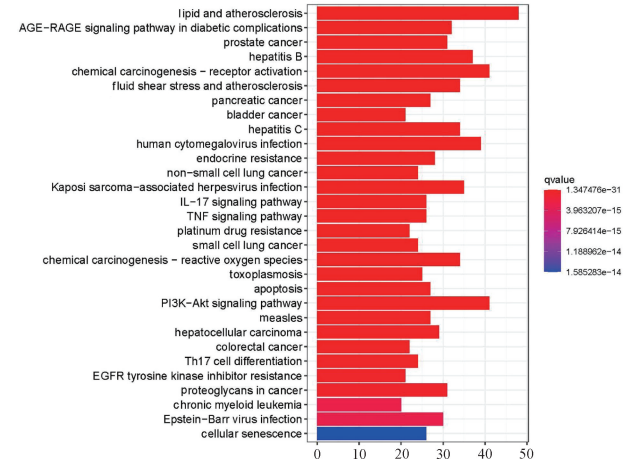


图 5 KEGG 通路富集分析

2.5 分子对接

本研究共获得与 LC 通路相关的关键靶点 11 个，分别为 TP53、STAT3、RELA、RB1、MYC、MAPK1、EGFR、CDKN1A、CCND1、Akt1 和 MAPK3，见图 6。本研究中，结合能 ≤ -29.3 kJ/mol 的对接结果共 24 个，提示益金方主要药物的活性化合物与 LC 信号通路的关键靶点具有令人满意的结合度，见表 1。本研究还将结合效果最好的前 5 个分子对接结果进行可视化，见图 7。

3 讨论

朴炳奎教授治疗 LC 的益金方呈现了“扶正培本，抗癌驱邪”的治疗思想^[5]。本研究中，紫杉素、甘草查尔酮 A、槲皮素、山柰酚、异鼠李素、柚皮素、木犀草素、薯蓣皂苷元和刺槐素最终被确定为益金方的主要药物的关键有效成分，已被证实可用于 LC 的治疗。紫杉素作为天然黄酮类化合物，其

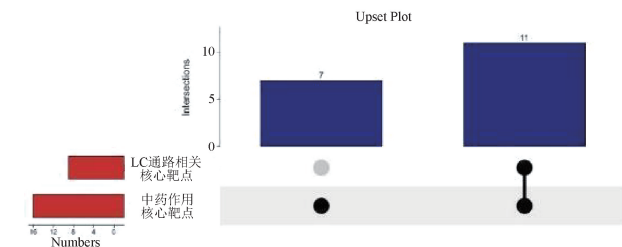
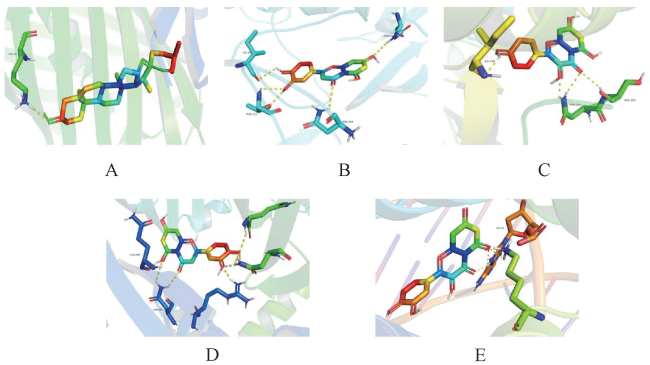


图6 中药作用核心靶点与 LC 通路相关核心靶点的集合图

表1 活性化合物与靶点对接结合能

靶点	化合物	结合能/(kJ/mol)
TP53	diosgenin	-41.9
Akt1	luteolin	-41.9
Akt1	kaempferol	-41.4
TP53	luteolin	-36.0
MYC	quercetin	-35.6
CDKN1A	diosgenin	-35.2
TP53	quercetin	-34.7
RB1	quercetin	-34.3
TP53	acacetin	-33.5
MAPK1	naringenin	-33.1
EGFR	quercetin	-32.6
RELA	diosgenin	-32.6
RB1	licochalcone a	-32.2
RB1	luteolin	-32.2
EGFR	luteolin	-32.2
MAPK1	luteolin	-32.2
Akt1	diosgenin	-32.2
MAPK3	naringenin	-32.2
Akt1	naringenin	-31.8
CCND1	luteolin	-31.4
MAPK1	quercetin	-31.4
STAT3	licochalcone a	-31.0
CCND1	quercetin	-30.1
RELA	quercetin	-29.3
Akt1	quercetin	-28.9
RELA	luteolin	-28.9
CDKN1A	luteolin	-28.5
MAPK1	licochalcone a	-28.5
CDKN1A	quercetin	-28.0
CCND1	licochalcone a	-28.0
RELA	isorhamnetin	-28.0
RELA	kaempferol	-28.0
CDKN1A	acacetin	-27.6
RELA	naringenin	-27.6
RELA	acacetin	-27.6
RELA	taxifolin	-27.6
RELA	licochalcone a	-24.7

抗氧化和抗增殖的特性值得关注^[7]。Wang 等^[8]的研究结果表明,紫杉叶素可以通过抑制体外干细胞和上皮-间质转化,从而发挥对 LC 的抗肿瘤作用。槲皮素是具有抗氧化、抗炎和抗增殖特性的天然产物^[9-10]。Yang 等^[9]的研究结果显示,砷相关肺癌细胞的增殖可以被槲皮素介导的含有天冬氨酸蛋白水解酶依赖的 DNA 损伤信号减弱。Huang 等^[11]发现,槲皮素还可对 EGFR-C797S 突变肺癌细胞的生长起抑制作用。柚皮素是天然存在的类黄酮,存在于各种草本植物中,研究表明,其抗肿瘤作用是通过抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭实现的^[12]。木犀草素是多酚类植物类黄酮,不仅可以靶向 LIM 域激酶 1 在体内和体外抑制肺癌细胞的生长^[13],还可以抑制 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物突变型肺癌诱导的程序性死亡受体配体 1 表达,提高抗肿瘤免疫^[14]。甘草查尔酮 A 是甘草中主



A. TP53-薯蓣皂苷元;B. Akt1-木犀草素;C. Akt1-山奈酚;
D. TP53-木犀草素;E. MYC-槲皮素。

图7 结合能力较强的分子对接结果(前5位)

要的黄酮类化合物,具有抗炎、抗血管生成等多种生物活性^[15];研究结果表明,甘草查尔酮 A 可以通过诱导 G₂/M 细胞周期阻滞和内质网应激抑制人肺癌细胞系 A549 和 H460 的增殖^[16]。山奈酚作为一种天然产物,已被证实可以通过激活凋亡途径抑制肺癌细胞系 A549 细胞的生长,是安全、有潜力的放射增敏剂^[17]。Luo 等^[18]的研究结果表明,异鼠李素通过抑制 Akt/细胞外调节蛋白激酶介导的上皮-间质转化抑制 A549 人非小细胞肺癌细胞的迁移和侵袭。端粒酶在 LC 中具有较高的表达水平,是目前最特异和具有普遍性的肿瘤标志物,而异鼠李素已经被证实可以通过下调 LC-A549 细胞系中端粒酶逆转录酶基因的表达来降低端粒酶活性,从而抑制 LC 的进展^[19]。刺槐素是黄酮类化合物,具有抗氧化和抗炎作用,可以通过抑制 p38α MAPK 信号通路抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞的侵袭和迁移^[20-21]。上述结果提示,益金方的主要药物依靠其有效成分可以多途径协同干预 LC,临床应用价值值得关注。

本研究最终获得了 11 个与肺癌发生通路相关的关键靶点,分别为 TP53、STAT3、RELA、RB1、MYC、MAPK1、EGFR、CDKN1A、CCND1、Akt1 和 MAPK3。TP53 是人类第 17 号染色体上重要的肿瘤抑制基因,在肿瘤细胞中其突变率>60%,TP53 突变在非小细胞肺癌中很常见^[22-23]。作为 STAT 蛋白质家族的 STAT3,基于磷酸化激活可以响应各种细胞因子和生长因子,并在细胞的生长和凋亡过程中扮演着重要的角色^[24]。有研究发现,RELA 会调控细胞的转录功能,从而调节肿瘤细胞增殖、分化、转移和炎症反应^[25-26]。RB1 基因编码的蛋白是细胞周期的负调控因子,与细胞增殖和细胞周期关系密切,其突变与肿瘤的出现有直接关联^[27]。MYC 与细胞能量代谢、增殖、肿瘤干细胞和炎症反应等信号通路具有极高的相关度^[28]。EGFR 与细胞增殖、细胞周期、炎症相关和血管生成等信号通路密切相关,EGFR 的突变和表达水平的升高与多种恶性肿瘤相关,其中肺癌最为常见^[29]。CDKN1A 是有效的细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂,受到 TP53 的调控,二者的相互作用使 G₁ 细胞周期停滞,以应答各种外界干扰^[30]。CCND1 的突变、扩增和过度表达会改变细胞周期的进程,并可能促进肿瘤的发生^[31]。Akt1 广泛参与血管生成、细胞增殖、凋亡抑制和炎症反应等信号通路,有研究结果表明,在非小细胞肺癌中,膜相关鸟

苷酸反转激酶 1-内含子转录物 1 可以通过上调 Akt1 作为竞争性内源 RNA 来刺激肿瘤增殖^[32]。MAPK 家族包含 MAPK1 和 MAPK3,其在调节细胞增殖、分化等方面发挥重要作用^[33]。以上信息表明,11 个关键靶点可能作为一个综合性基因相互作用网络共同参与 LC 的发生、发展的过程,这为后续 LC 基因调控网络的研究提供了理论基础。

GO 富集分析结果显示,相关靶点在对脂多糖的反应、对金属离子的反应等 BP 方面富集显著。脂多糖可以诱导宿主发生复杂的免疫反应,这一过程的实现主要依托其干扰免疫细胞,从而进一步扩大炎症因子的影响^[34-35]。肿瘤从早期状态发展至晚期状态,“炎症”的催化作用不容忽视^[36]。许多转录因子需要与一些配体因子结合才能发挥功能。以非活性形式存在于细胞内的转录因子 RELA,如要启动基因转录,发挥其生物学效用,必须在细胞受到脂多糖、炎症因子等干扰的前提下才能完成^[26]。KEGG 富集分析结果显示,TP53、MAPK 家族、STAT 蛋白家族等成员与 LC 相关信号通路关系密切,其在 LC 发生、发展中所发挥的作用值得深入研究。

分子对接结果显示,薯蓣皂苷元、刺槐素、木犀草素和槲皮素可以与 TP53 形成紧密的对接效果;木犀草素、山柰酚、柚皮素和薯蓣皂苷元可以与 Akt1 形成紧密的对接效果;木犀草素、槲皮素可以与 EGFR 形成紧密的对接效果。对接的最终结果显示,益金方主要药物的作用发挥可能是通过有效成分作用于 LC 相关靶点完成的,由于本研究对网络开放型数据库具有较强的依赖性,故对益金方作用机制的分析尚存在一定的局限性,后续团队也将基于体内外实验进一步探索其效用内涵。

综上所述,本研究基于前期研究结果,对朴炳奎教授治疗 LC 的核心处方益金方进行了网络药理学的综合分析,通过分析益金方主要药物的有效成分、作用靶点和相关生物学过程,进一步丰富了益金方的临床内涵。分析结果显示,益金方基于多有效成分可多途径有效干预 LC 相关靶点。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

参考文献

[1] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.

[2] MILLER K D, NOGUEIRA L, DEVASIA T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409-436.

[3] PENG L J, ZHANG K, LI Y J, et al. Real-world evidence of traditional Chinese medicine (TCM) treatment on cancer: a literature-based review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7770380.

[4] XIAO Z W, CHEN Z Q, HAN R, et al. Comprehensive TCM treatments combined with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a randomized, controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(18): e25690.

[5] 张曦文, 朴炳奎, 花宝金, 等. 基于信息挖掘技术分析朴炳奎肺癌对症治疗用药与处方规律[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(6): 1002-1008.

[6] LI B J, RUI J Q, DING X J, et al. Exploring the multicomponent synergy mechanism of Banxia Xiexin Decoction on irritable bowel syndrome by a systems pharmacology strategy [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 233: 158-168.

[7] SUNIL C, XU B J. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin)[J]. Phytochemistry, 2019, 166: 112066.

[8] WANG R H, ZHU X J, WANG Q, et al. The anti-tumor effect of taxifolin on lung cancer via suppressing stemness and epithelial-mesenchymal transition *in vitro* and oncogenesis in nude mice[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(9): 590.

[9] YANG P, LI X P, WEN Q H, et al. Quercetin attenuates the proliferation of arsenic-related lung cancer cells via a caspase-dependent DNA damage signaling[J]. Mol Carcinog, 2022, 61(7): 655-663.

[10] 戴瑜婷, 张雪燕, 王艺璇, 等. 黄芩的现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1754-1764.

[11] HUANG K Y, WANG T H, CHEN C C, et al. Growth suppression in lung cancer cells harboring EGFR-C797S mutation by quercetin [J]. Biomolecules, 2021, 11(9): 1271.

[12] SHI X Y, LUO X P, CHEN T, et al. Naringenin inhibits migration, invasion, induces apoptosis in human lung cancer cells and arrests tumour progression *in vitro*[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(5): 2563-2571.

[13] ZHANG M, WANG R, TIAN J, et al. Targeting LIMK1 with luteolin inhibits the growth of lung cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(12): 5560-5571.

[14] JIANG Z B, WANG W J, XU C, et al. Luteolin and its derivative apigenin suppress the inducible PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in KRAS-mutant lung cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 515: 36-48.

[15] 辛红, 徐巍. 甘草查尔酮 A 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导肾癌细胞自噬的研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3545-3552.

[16] QIU C Y, ZHANG T T, ZHANG W X, et al. Licochalcone a inhibits the proliferation of human lung cancer cell lines a549 and H460 by inducing G2/M cell cycle arrest and ER stress[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1761.

[17] KUO W T, TSAI Y C, WU H C, et al. Radiosensitization of non-small cell lung cancer by kaempferol[J]. Oncol Rep, 2015, 34(5): 2351-2356.

[18] LUO W, LIU Q B, JIANG N, et al. Isorhamnetin inhibited migration and invasion via suppression of Akt/ERK-mediated epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in A549 human non-small-cell lung cancer cells[J]. Biosci Rep, 2019, 39(9): BSR20190159.

[19] 朱玲. 异鼠李素体内外抗肿瘤作用及其机制的研究[D]. 成都: 四川大学, 2005.

[20] FONG Y, SHEN K H, CHIANG T A, et al. Acacetin inhibits TPA-induced MMP-2 and u-PA expressions of human lung cancer cells through inactivating JNK signaling pathway and reducing binding activities of NF-kappaB and AP-1[J]. J Food Sci, 2010, 75(1): H30-H38.

[21] CHIEN S T, LIN S S, WANG C K, et al. Acacetin inhibits the invasion and migration of human non-small cell lung cancer A549 cells by suppressing the p38α MAPK signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 350(1/2): 135-148.

[22] ZHAO Z C, WAN J H, GUO M M, et al. Expression and prognostic significance of m6A-related genes in TP53-mutant non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(1): e24118.

(下转第 286 页)