

健脾清热活血方治疗大肠癌作用机制的网络药理学研究

黄李冰雪¹, 钟婵¹, 陈远能², 张涛²(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530000; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530000)

摘要: **目的** 基于网络药理学方法探讨健脾清热活血方治疗大肠癌的作用机制。**方法** 通过 TCMID、TCMSP 数据库筛选健脾清热活血方的化学成分, 并预测相关靶点, 导入 Cytoscape 3.7.0 软件, 构建“活性化合物-靶点”网络并进行分析。利用 OMIM、Gene Cards 及 DisGeNET 数据库筛选大肠癌相关疾病靶点, 并与活性成分靶点取交集作为健脾清热活血方治疗大肠癌的潜在作用靶点; 利用 STRING 构建潜在作用靶点 PPI 网络, 分析并获得核心治疗靶点。将核心治疗靶点与活性成分进行分子对接并验证; 利用 David 数据库对核心治疗靶点进行 GO 生物学功能及 KEGG 通路富集分析。**结果** 共筛选出健脾清热活血方 145 个活性成分、372 个对应靶点, 以及 119 个药物成分-疾病共同靶点。排名前 5 位的核心治疗靶点 SRC、PIK3CA、AKT1、MAPK1、STAT3 与 145 个活性化合物进行分子对接显示有很强的结合能力。生物功能注释及 KEGG 分析显示, 健脾清热活血方参与调节凋亡、蛋白质磷酸化、细胞增殖、信号转导、细胞迁移等生物过程及 PI3K-AKT 信号通路、Rap1 信号通路及 HIF-1 信号通路等。**结论** 健脾清热活血方可能通过 SRC、PIK3CA、AKT1、MAPK1、STAT3 等核心治疗靶点, 以及 PI3K-AKT、Rap1、HIF-1 等信号通路发挥治疗大肠癌的作用。

关键词: 网络药理学; 健脾清热活血方; 大肠癌; 信号通路; 分子对接; 靶点; 作用机制

中图分类号: R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2020)09-1045-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2020.09.007

Mechanism of Jianpi Qingre Huoxue Decoction in Treatment of Colorectal Cancer Based on Network Pharmacology and Bioinformatics

HUANG Libingxue¹, ZHONG Chan¹, CHEN Yuanneng², ZHANG Tao²(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000 Guangxi, China; 2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000 Guangxi, China)

Abstract: Objective By using network pharmacology and bioinformatics technology, to constructed the “component-target-pathway” network relationship of Jianpi Qingre Huoxue decoction in the treatment of colorectal cancer, and discuss the pharmacological mechanism of Jianpi Qingre Huoxue decoction in the treatment of colorectal cancer.

Methods The chemical constituents of Jianpi Qingre Huoxue decoction were screened by TCMID and TCMSP, and the related targets were predicted and collected. The network of “active components-targets” was constructed and analyzed by introducing into Cytoscape. OMIM, Gene Cards and DisGeNET databases were used to screen colorectal cancer related targets, and the common targets with active component targets were chosen as potential therapeutic targets. The therapeutic target PPI network was constructed by STRING, and the core therapeutic targets were obtained by analysis. The core therapeutic targets were docked with the active components and verified by molecular docking, and the biological function and KEGG pathway enrichment of the therapeutic targets were analyzed by David. **Results** A total of 145 active components, 372 corresponding targets and 119 targets related to the treatment of colorectal cancer were obtained. Molecular docking showed that the active components have a strong ability to bind

收稿日期: 2019-08-25

作者简介: 黄李冰雪, 女, 硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病诊治研究。Email: 794034801@qq.com。通信作者: 张涛, 男, 主任医师, 博士, 研究方向: 中医药防治消化系肿瘤的基础与临床研究。Email: zhangtao41@aliyun.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81260536); 广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA281042); 广西一流学科建设重点项目(2018XK082)。

to therapeutic targets. Biological function annotation and KEGG analysis showed that it was involved in the regulation of apoptosis, protein phosphorylation, cell proliferation, signal transduction, cell migration and PI3K-AKT signaling pathway, Rap1 signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and so on. **Conclusion** *Jianpi Qingre Huoxue* decoction may be active in treatment of colorectal cancer *via* acting on core targets such as SRC, PIK3CA, AKT1, MAPK1, and STAT3, and involving PI3K-AKT, Rap1, HIF-1 signaling pathways. This paper preliminarily reveals the material basis and multi-component, multi-target and multi-pathway mechanism of *Jianpi Qingre Huoxue* decoction in the treatment of colorectal cancer, which provides a new research idea for the treatment of colorectal cancer with traditional Chinese medicine prescription.

Keywords: Network pharmacology; *Jianpi Qingre Huoxue* decoction; colorectal cancer; signal pathway; molecular docking; targets; mechanism

大肠癌是一种常见的恶性肿瘤,包括结肠癌和直肠癌,具有发病率高、复发率高、进展快、迁移快及预后差等特点。据2018年全球癌症统计数据^[1]显示,大肠癌的发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中分别位于第3位和第2位,其中新发病例180多万,死亡病例约88万。目前,对大肠癌的综合治疗手段仍以手术切除、药物治疗、放化疗、靶向生物治疗等为主,其高转移率及复发率成为治疗的关键。中医学认为,大肠癌可归属于“肠覃”“积聚”“脏毒”“锁肛痔”等范畴,系正气内虚,气滞、血瘀、痰结、湿聚、热毒等相互纠结,日久积滞而成有形之肿块^[2]。

健脾清热活血方是全国名老中医劳绍贤教授在总结多年治疗溃疡性结肠炎经验基础上精心裁制而成,由白术、救必应、白芍、水蛭、三七、甘草6味中药组成,具有健脾利湿、清热解毒、活血镇痛的功效^[3]。本课题组前期研究发现,健脾清热活血方可能通过调控P- β -catenin核内转录,阻滞人结肠癌细胞SW480的细胞周期于G₁期,诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖^[4];可能通过介导PI3K/Akt/mTOR信号通路,下调P85、P-Akt、EGFR、CDK1表达,诱导炎症缓解,修复肠道黏膜,发挥防治溃疡性结肠炎相关癌变(Ulcerative colitis associated carcinogenesis, UCAC)的作用^[5-6]。健脾清热活血方可延缓溃疡性结肠炎癌变的发展进程,但该方治疗大肠癌的物质基础及分子机制尚不明确。网络药理学是一种以药物、蛋白靶点以及疾病相互作用网络为基础,集系统生物学、基因组学和计算生物学于一体的系统分析方法,可以从系统、整体的角度来揭示药物作用的机制,与中医药的整体观及辨证论治理论相一

致。因此,本研究拟借助网络药理学的方法来分析健脾清热活血方治疗大肠癌的作用机制。

1 材料与方法

1.1 数据库及分析软件 中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn>)、TCMID数据库(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)、PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)、Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)、Gene Cards数据库(<https://www.GeneCards.org>)、OMIM数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, <http://omim.org>)、DisGeNET v5.0(<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/home>)、STRING 10.5数据库(<http://string-db.org>)、System Dock Web Site(<http://systemsdock.unit.oist.jp/iddp/home/index>)在线分子对接服务器、PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)、DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov>)、Cytoscape 3.7.0分析软件(<http://www.cytoscape.org>)、Venny 2.1(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)。

1.2 化学成分的收集、筛选及靶点预测 通过TCMSP分析平台和TCMID数据库挖掘健脾清热活血方药材的主要化学成分,并利用PubChem数据库对主要化学成分进行确证,得到其相应靶点及SMILE结构式。将获得的主要成分SMILES导入Swiss Target Prediction数据库中进行反向分子对接,获得相应的可能靶点,整理并删除重复项。

1.3 健脾清热活血方“活性化合物-靶点”网络构建及分析 将健脾清热活血方的主要化学成分及其对应靶点数据导入Cytoscape 3.7.0软件,构建“活性化

合物-靶点”网络，并利用 Network Analyzer 插件进行拓扑分析，根据度值、介数中心性等参数筛选关键化合物及关键靶点。

1.4 大肠癌疾病靶点数据库的建立及获取潜在作用靶点 通过 OMIM、Gene Cards 及 DisGeNET 数据库，以“Colorectal cancer”为关键词进行检索，获得与大肠癌相关的蛋白靶点，建立大肠癌疾病靶点数据库。通过 Venny 2.1 软件提取健脾清热活血方活性成分预测靶点与大肠癌疾病靶点的交集靶点蛋白，作为健脾清热活血方治疗大肠癌的潜在作用靶点。

1.5 蛋白-蛋白互作(PPI)网络构建及分析 运用 STRING 10.5 数据库对健脾清热活血方治疗大肠癌的潜在作用靶点进行蛋白互作分析，进一步了解治疗靶点的功能及作用机制。利用 Cytoscape 3.7.0 软件构建 PPI 网络并进行拓扑学分析，根据度值、介数中心性等参数筛选出核心治疗靶点。

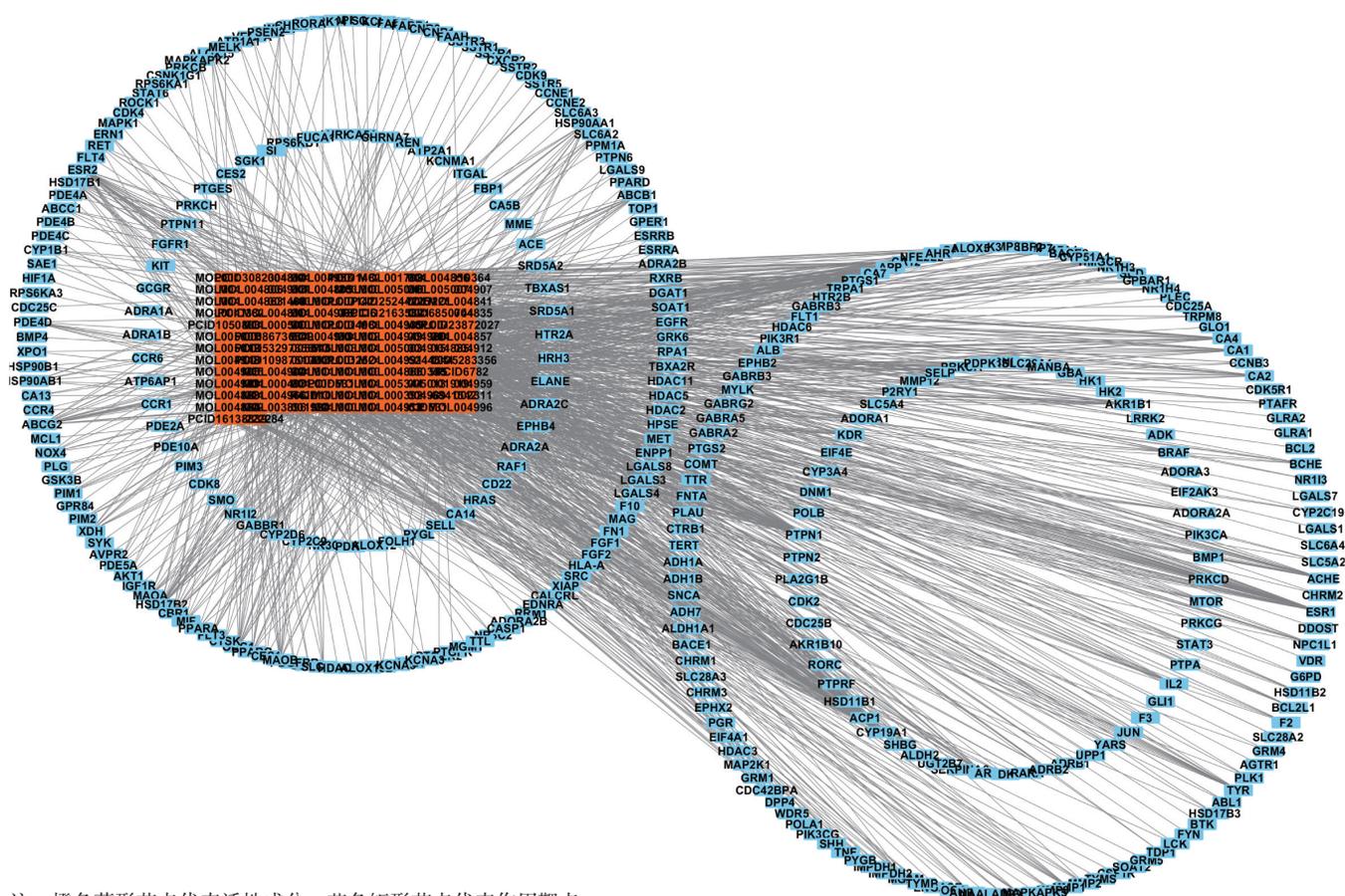
1.6 分子对接分析有效化合物与关键蛋白的结合作用 利用 PDB 数据库查询核心治疗靶点的 PDB ID，导入 System Dock Web Site 分子对接服务器，通过与活性

化合物的分子对接得到相应打分，以此来预测和评价活性成分与靶点的结合活性。Docking score 值越大表示活性成分与治疗靶点的结合能力较强，说明预测的结果更加可靠^[7]。

1.7 核心治疗靶点生物功能分析及通路分析 为了进一步探究治疗靶点参与的生物学过程及涉及的信号通路，将核心治疗靶点蛋白上传至 DAVID 数据库，进行基因本体(Gene ontology, GO)分析和基于京都基因与基因百科全书(KEGG)信号通路富集分析。采用 Benjamini 检验法对 P 值进行校正，设定 P < 0.01，并筛选排名靠前的生物学过程和信号通路。

2 结果

2.1 健脾清热活血方“活性化合物-靶点”网络的构建 结果见图 1。共筛选出健脾清热活血方的 145 种主要活性成分，并对这些主要成分进行靶点预测，共筛选出 372 个相关靶点。将活性成分及对应靶点导入 Cytoscape 3.7.0 软件进行可视化分析，构建健脾清热活血方“活性化合物-靶点”网络，该网络



注：橙色菱形节点代表活性成分，蓝色矩形节点代表作用靶点

图 1 健脾清热活血方“活性化合物-靶点”网络

Figure 1 Active compound-target network of Jianpi Qingre Huoxue decoction

共包括 517 个节点, 1 340 条边。同时, 通过 Cytoscape 软件的 Network Analyzer 插件对节点进行拓扑学分析, 靶点的平均度值为 5.286 0、平均介数中心性为 0.006 5, 大于度值、介数中心性平均值的靶点分别有 189 个和 168 个。根据度值及介数中心性筛选出关键化合物(京尼平酸、邻苯二甲酸二异丁酯、鹅胆碱、D-甘露庚糖、咖啡酸-4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、水蛭素、芍药苷、1-甲氧基磷脂素)及关键靶点(CYP19A1、PTPN1、ESR1、CA12、ESR2、CA7、ABCG2、HSD17B2、CA4), 预测这些化合物及靶点在该网络中起关键作用。

2.2 PPI 网络的构建及核心治疗靶点的筛选 通过 OMIM、DisGeNET、Gene Cards 数据库进行检索, 共获得大肠癌疾病相关靶点 632 个。将 632 个疾病靶点与 372 个药物活性成分靶点输入 Venny 2.1 软件绘

制韦恩图, 两者取交集后获得药物成分-疾病共同靶点 119 个。应用 STRING 10.5 数据库对 119 个交集靶点进行 PPI 分析, 将置信度设置为 >0.900, 剔除孤立的靶点蛋白, 获取蛋白互作信息; 导入 Cytoscape 3.7.0 软件进行可视化处理及网络拓扑学分析, 得到健脾清热活血方治疗大肠癌相关靶点蛋白互作网络, 见图 2。该网络由 110 个节点、459 条边组成, 节点平均度值为 8.345 45, 大于平均度值的节点有 37 个; 节点平均介数中心性为 0.030 81, 大于平均介数中心性的节点有 20 个。根据网络节点的度值和介数中心性筛选出靠前的核心治疗作用靶点, 包括 SRC、PIK3CA、MAPK1、STAT3、AKT1、VEGFA、PIK3R1、HRAS、ESR1、JUN 等, 预测这些核心治疗靶点在该网络中发挥关键调控作用。

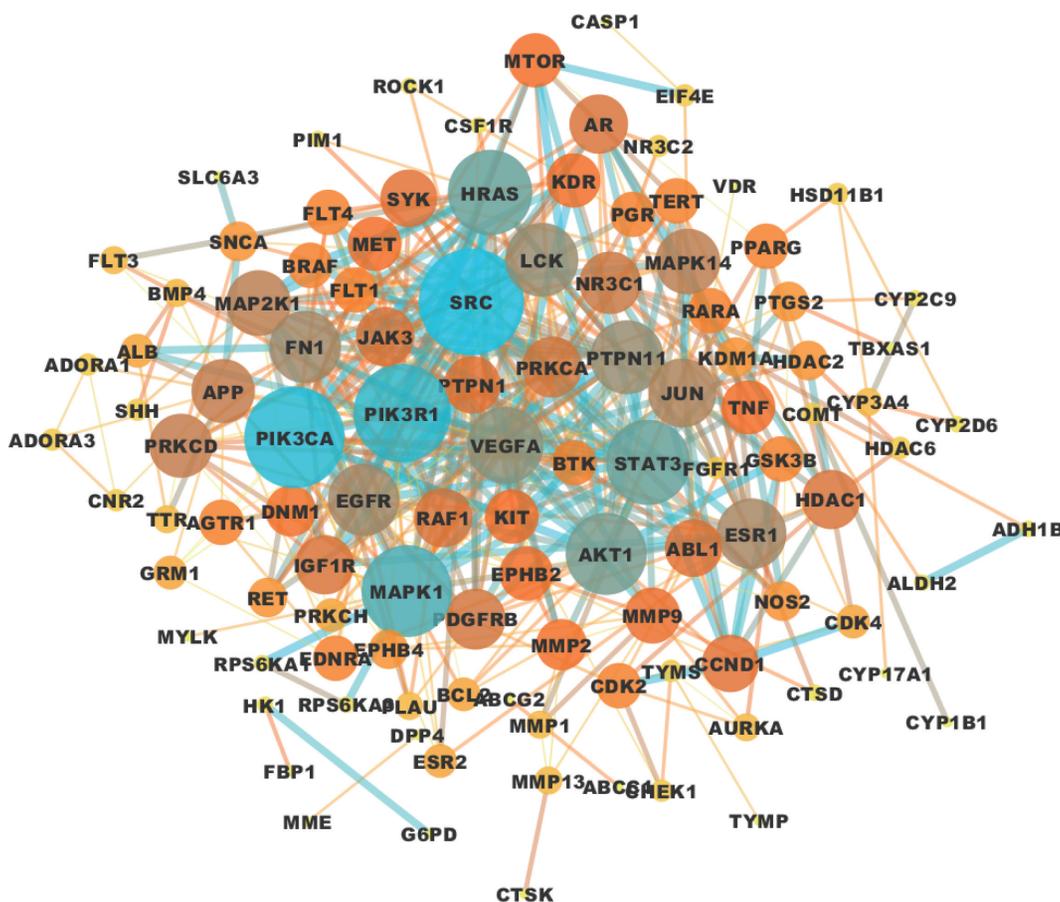


图 2 健脾清热活血方治疗大肠癌的药物-疾病共同靶点蛋白互作网络

Figure 2 PPI network of drug-disease common targets of Jianpi Qingre Huoxue decoction in the treatment of colorectal cancer

2.3 分子对接分析 选取 PPI 网络中度值和介数中心性排名前 5 位的核心治疗靶点 SRC、PIK3CA、AKT1、MAPK1、STAT3 与 145 个活性化合物进行分子对接, 结果见图 3。横坐标表示 Docking score 评

分, 纵坐标表示 SRC、PIK3CA、AKT1、MAPK1、STAT3 等 5 个核心治疗靶点分别与活性化合物对接的数目。Docking score 值在 4.25 以上认为该活性化合物分子与靶点的结合具有一定的稳定性, 而大于 7

说明活性化合物分子与靶点结合具有很强的稳定性^[7]。结果表明, Docking score 值大于 7 的有效化合物中, SRC 有 30 个、PIK3CA 有 29 个、AKT1 有 63 个、MAPK1 有 42 个、STAT3 有 66 个,一定程度上验证了预测的可靠性。

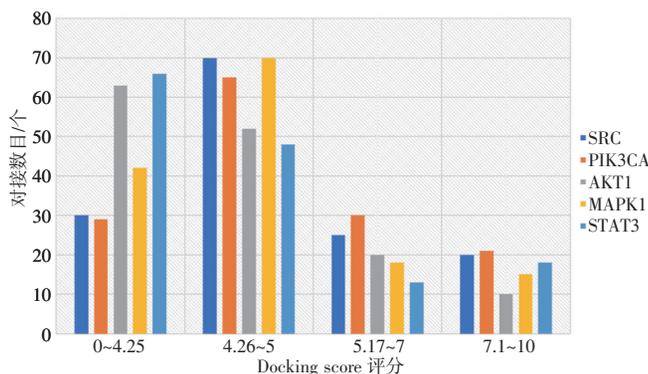


图 3 健脾清热活血方治疗大肠癌的核心治疗靶点与活性成分分子对接结果

Figure 3 Results of molecular docking between core therapeutic targets and active components of *Jianpi Qingre Huoxue* decoction in the treatment of colorectal cancer

2.4 GO 功能富集分析 通过 DAVID 数据库对健脾清热活血方治疗大肠癌的核心靶点基因进行生物功能注释, 结果见图 4。可见多个基因功能与大肠癌的发生发展关系密切, 其中主要富集于负调控凋亡过程、肽基酪氨酸磷酸化、蛋白质磷酸化、细胞增殖的正调控、信号转导、ERK1 和 ERK2 级联的正调控、细胞迁移的正调控等生物过程 (Biological process, BP); 涉及胞浆、质膜、细胞质核周区、轴突、受体复合物、蛋白质复合物、质膜胞质侧的外源性成分、细胞核等细胞组成 (Cell component, CC); 与酶结合、ATP 结合、蛋白激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、类固醇激素受体活性等分子功能 (Molecular function, MF) 密切相关。

2.5 KEGG 通路富集分析 通过 DAVID 数据库对健脾清热活血方治疗大肠癌的核心靶点基因进行 KEGG 通路富集分析, 根据 Benjamini 检验法校正 P 值, 设定 $P < 0.01$, 筛选出前 20 条通路, 见图 5。富集基因最显著的通路包括癌症相关途径 (Pathways in cancer)、癌症中的蛋白多糖 (Proteoglycans in cancer)、焦点黏附 (Focal adhesion)、前列腺癌相关通路 (Prostate cancer)、PI3K-AKT 信号通路 (PI3K-AKT

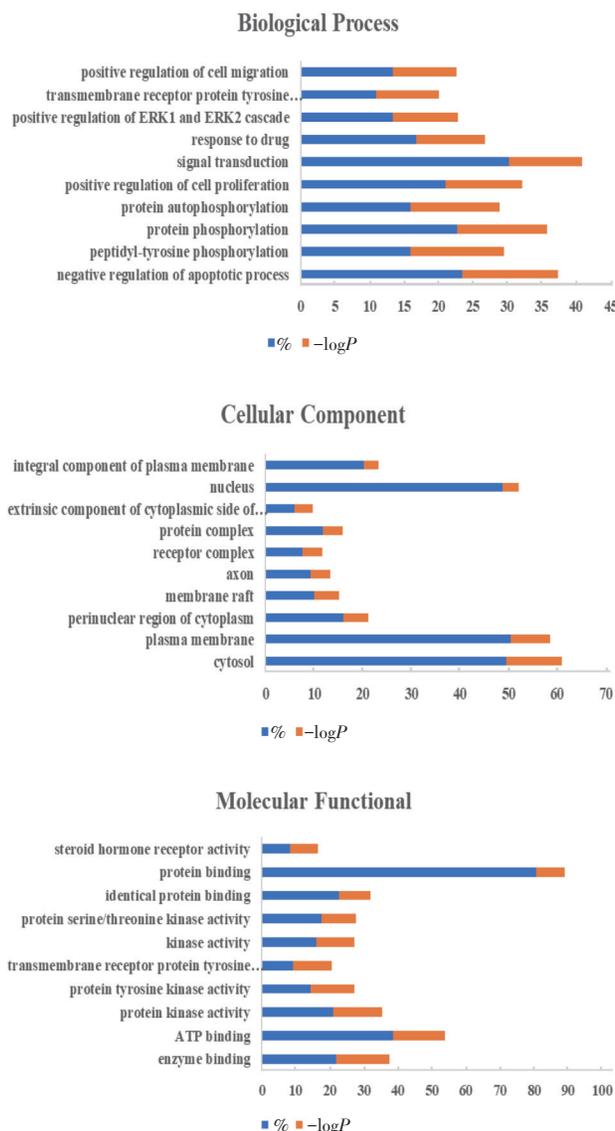


图 4 健脾清热活血方对大肠癌核心治疗靶点的 GO 富集分析
Figure 4 GO enrichment analysis of core therapeutic targets of *Jianpi Qingre Huoxue* decoction in the treatment of colorectal cancer

signaling pathway)、Rap1 信号通路 (Rap1 signaling pathway)、HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 等。

3 讨论

中医学认为大肠癌的发生多在先天禀赋不足、后天脾胃虚弱的基础上, 或因感受湿热之邪; 或因脾胃虚弱, 运化失司, 痰浊内生; 或因情志不调, 气机郁滞, 血行不畅而导致邪气相搏, 壅塞肠腑, 蕴久化火, 肠道传导失司, 血行瘀滞, 肠络受伤, 血败肉腐而渐结积块, 发而为癌^[8]。本课题组结合临床实践认为, 本虚标实为大肠癌的根本病机, 以脾、气两虚为本, 气滞、痰浊、血瘀、湿毒为标, 治法

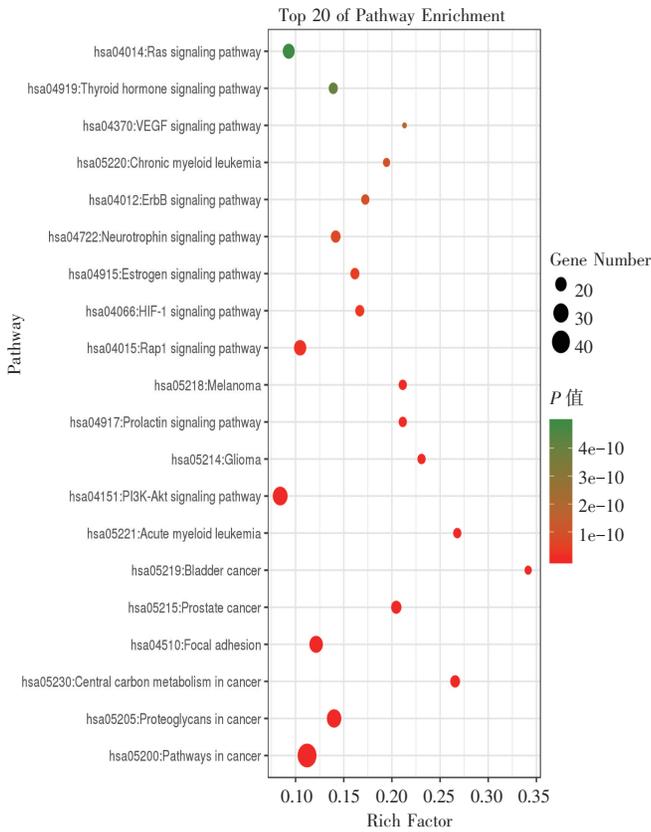


图5 健脾清热活血方对大肠癌核心治疗靶点的 KEGG 通路富集分析

Figure 5 Enrichment of KEGG pathways in the treatment of colorectal cancer with *Jianpi Qingre Huoxue* decoction

以健脾、清热、活血为主。健脾清热活血方针对此病机而设，以白术为君药，健脾益气、燥湿利水，佐以甘草增强健脾益气之功效；救必应泻火解毒、清热利湿、行气止痛、凉血止血；白芍配甘草发挥缓急止痛、调和肝脾之效；水蛭破瘀消肿、荡涤积滞；三七化瘀止血、通络止痛、行守兼备、去腐生新^[3]。现代药理研究^[9-10]也表明，方中白术、白芍能改善肠动力、调节肠功能紊乱、修复肠道黏膜损伤、抑制肠道炎症、促进溃疡修复；救必应、甘草具有清热解毒、消肿镇痛，抗肿瘤、抗病毒，利湿等功效；水蛭、三七能够止血活血双向调节，抗氧化，参与各种免疫调节。

通过网络药理学分析，预测 SRC、PIK3CA、AKT1、MAPK1、STAT3 等为健脾清热活血方治疗大肠癌的核心靶点，这些靶点与京尼平酸、鸦胆碱、水蛭素、芍药苷等活性化合物存在直接或间接作用关系。分子对接分析显示，大部分活性成分可能直接作用于 AKT1、MAPK1 靶标，发挥治疗大肠癌的作用，还可能与其他核心治疗靶点相互作用共同干

预大肠癌。AKT 被称为蛋白激酶 B(Protein kinase B)，是由 3 种异构体 AKT1、AKT2 和 AKT3 组成的丝氨酸苏氨酸蛋白激酶家族^[11]。AKT1 基因编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，可被胞外信号通过磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)激活。AKT 会聚在炎症及代谢信号通路中，参与调节巨噬细胞的反应及其活化表型，且异常活化的 AKT 会导致恶性肿瘤的发生^[12]。丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一组能被不同的细胞外刺激如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。MAP 激酶 ERK2(MAPK1)在 ERK 级联中发挥重要作用，将细胞外生物信号从细胞膜传递到细胞核^[13]。Yang Y 等^[14]研究发现，microRNA-145 可通过靶向 MAPK1 抑制原代结肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

GO 功能及 KEGG 通路富集分析发现，健脾清热活血方参与凋亡、蛋白质磷酸化、细胞增殖、信号转导、细胞迁移、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的调节等生物过程；其对大肠癌的治疗作用可能与自噬相关的 PI3K-AKT 信号通路、Rap1 信号通路、HIF-1 信号通路等多种通路有关。PI3K/AKT 是调节细胞凋亡、细胞生长、细胞周期和血管生成的重要信号通路。PI3K/AKT 通路是通过多个下游靶点调控细胞生长的重要途径，激活 AKT 作为一种丝氨酸激酶，通过磷酸化多种蛋白促进肿瘤细胞的生长、存活和增殖。Yu S 等^[15]的研究表明，抑制 PI3K/AKT 磷酸化可诱导大肠癌细胞增殖抑制和细胞凋亡。本课题组前期研究^[4-6]已证实，溃疡性结肠炎相关癌变(UCAC)的发生发展与炎症持续及 PI3K-AKT/mTOR 信号通路的过度活化及肠上皮细胞的代谢异常有关，阻断 PI3K 通路将有望为 UCAC 的防治提供新的靶点。Rap1 是 RAS 亚群的成员，在 T 细胞应答中起着重要的调节作用，还参与细胞动力学，细菌感染和成骨细胞分化等过程。研究^[16]发现，Rap1 基因的敲除抑制了大肠癌细胞的增殖、抗凋亡和克隆形成能力，并诱导了大肠癌细胞的细胞周期阻滞。

综上，本研究利用网络药理学方法初步揭示了健脾清热活血方治疗大肠癌潜在的药理学作用机制，体现了该方治疗大肠癌的多维网络特性，但其核心治疗靶点及具体的调控机制有待进一步的实验研究。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 邓珊, 胡兵, 沈克平. 大肠癌中医病机与治疗研究[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2012, 14(4): 1858-1862.
- [3] 王喜周, 张涛, 陈远能, 等. 健脾清热活血类方药介导 β -catenin、C-myc表达干预溃疡性结肠炎相关癌变研究[J]. *中成药*, 2012, 34(2): 226-229.
- [4] 张涛, 陈玉, 王小平, 等. 基于PI3K/Akt通路探讨健脾清热活血方含药血清对人结肠癌SW480细胞增殖、凋亡、周期及P- β -catenin表达的影响[J]. *中药材*, 2016, 39(7): 1618-1622.
- [5] 张涛, 马媛萍, 黄晓燕, 等. 健脾清热活血方干预PI3K-AKT/mTOR信号通路调控CDK1表达防治溃疡性结肠炎相关癌变[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(6): 1124-1128, 1115.
- [6] 唐秀娟, 方健松, 马媛萍, 等. 基于PI3K-AKT-mTOR通路与EGFR及CDK1表达的健脾清热活血方含药血清对人结肠癌的影响[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(8): 1820-1824.
- [7] HSIN K Y, GHOSH S. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [8] 吴皞. 左右半结肠癌中医证型及相关因素的对比研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [9] 冯文林, 伍海涛. 白术治疗肠道疾病的作用机制探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1): 125-127.
- [10] 扈芷怡, 唐梅, 张谦华, 等. 救必应化学成分和药理作用研究进展[J]. *长春师范大学学报*, 2018, 37(4): 69-74.
- [11] LIU Y, LIU X, HUA W, et al. Berberine inhibits macrophage M1 polarization via AKT1/SOCS1/NF- κ B signaling pathway to protect against DSS-induced colitis[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 57: 121-131.
- [12] LI D, WANG G, JIN G, et al. Resveratrol suppresses colon cancer growth by targeting the AKT/STAT3 signaling pathway[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2019, 43(1): 630-640.
- [13] BASHANFER S A A, SALEEM M, HEIDENREICH O, et al. Disruption of MAPK1 expression in the ERK signalling pathway and the RUNX1RUNXIT1 fusion gene attenuate the differentiation and proliferation and induces the growth arrest in t(8; 21) leukaemia cells[J]. *Oncology Reports*, 2019, 41(3): 2027-2040.
- [14] YANG Y, LI X J, LI P. MicroRNA-145 regulates the proliferation, migration and invasion of human primary colon adenocarcinoma cells by targeting MAPK1[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 42(6): 3171-3180.
- [15] YU S, GUO H, GAO X, et al. Daphnoretin: An invasion inhibitor and apoptosis accelerator for colon cancer cells by regulating the AKT signal pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 111: 1013-1021.
- [16] LIU L, YAN X, WU D, et al. High expression of Ras-related protein 1A promotes an aggressive phenotype in colorectal cancer via PTEN/FOXO3/CCND1 pathway[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 2018, 37(1): 178-185.

(编辑: 邹元平)