

## ·数字中医药·

本文引用:徐 信,薛晓鸥,宗春晓,王 谦,邵晨曦,范梦腾,谢 伟.基于网络药理学联合 GEO 芯片探讨金雀异黄素治疗子宫内膜癌的机制[J].湖南中医药大学学报,2021,41(1):116-122.

# 基于网络药理学联合 GEO 芯片探讨金雀异黄素 治疗子宫内膜癌的机制

徐 信,薛晓鸥,宗春晓,王 谦,邵晨曦,范梦腾,谢 伟\*  
(北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

**[摘要]** **目的** 采用网络药理学联合 GEO 数据库差异基因分析的方法,探讨金雀异黄素(genistein)治疗子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)的潜在作用机制。**方法** 依托 TCMSP 等 8 个数据库获得金雀异黄素的靶标基因,并通过 Uniport 蛋白质数据库进行名称规范;然后,运用 GEO 数据库获取子宫内膜癌 GSE17025 数据集,并运用 R 语言获取其差异表达的基因;进而,作金雀异黄素靶标基因与子宫内膜癌差异基因的映射集合,再将交集靶点提交至 STRING 平台获得蛋白互作网络,并采用 Cytoscape 3.7.2 进行网络拓扑分析,筛选重要靶点;最后,对交集靶点进行 GO 注释和 KEGG 富集分析。**结果** 金雀异黄素作用于 70 个交集靶点发挥对子宫内膜癌的治疗作用,其中重要靶点有 STAT3、BIRC5、MKI67 等基因,主要富集在 IL-17(IL-17 signaling pathways)、p53(p53 signaling pathway)、TGF- $\beta$ (TGF-beta signaling pathway)等多条信号通路上。**结论** 金雀异黄素通过多靶点、多途径治疗子宫内膜癌,其可能是通过 IL-17、p53、TGF- $\beta$  等信号通路发挥治疗作用。此研究为深入阐释金雀异黄素治疗子宫内膜癌的临床研究及进一步实验验证提供了思路。

**[关键词]** 金雀异黄素;子宫内膜癌;网络药理学;分子作用机制;GEO 芯片

**[中图分类号]**R285

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.12.022

## Mechanism of Genistein for Treating Endometrial Carcinoma Based on Network Pharmacology and GEO Chip

XU Xin, XUE Xiaou, ZONG Chunxiao, WANG Qian, SHAO Chenxi, FAN Mengteng, XIE Wei\*  
(Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the potential mechanism of genistein in the treatment of endometrial carcinoma (EC) by network pharmacology and differentially expressed genes (DEGs) of GEO chip. **Methods** The TCMSP database and other 7 databases were used to obtain the target genes of genistein, and the target protein name was transformed into the target gene name by the Uniport protein database; the GEO chip was used to obtain the EC GSE17025 data set, and the R language was used to obtain its differentially expressed genes; furthermore, the mapping collection of genistein target genes and EC differential genes was made, and then the intersection targets were submitted to the STRING platform to obtain the protein interaction network. The Cytoscape 3.7.2 was used to perform network topology analysis to screen important targets; finally, GO annotation and KEGG enrichment analysis were performed on the intersection target. **Results** Genisteine acted on 70 intersection targets to play a therapeutic role on EC. Among them, STAT3, BIRC5 and MKI67 and other genes were important targets, which were enriched in IL-17 signaling pathways, p53 signaling pathway and TGF- $\beta$  signaling pathway. **Conclusion**

**[收稿日期]**2020-08-05

**[基金项目]**G20 工程支撑保障项目(Z151100003815014);国家自然科学基金项目(81173293);北京中医药大学青年教师项目(2018-JYB-JS087)。

**[作者简介]**徐 信,女,在读博士研究生,研究方向:中西医结合治疗妇科内分泌疾病及妇科肿瘤。

**[通讯作者]**\* 谢 伟,女,副主任医师,E-mail:xiewei122@163.com。

Genistein can treat EC by multi-target and multi-channel, which may play a therapeutic effect through IL-17, p53, TGF- $\beta$  and other signal pathways. This study provides an idea for in-depth explanation of the clinical research and further experimental verification of genistein in the treatment of EC.

[**Keywords**] genistein; endometrial carcinoma; network pharmacology; molecular mechanism; GEO chip

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC),又称子宫体癌,是来源于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。据美国癌症协会2019年公布的最新数据,子宫内膜癌发病率仍高居女性生殖系统恶性肿瘤第一位<sup>[2]</sup>,发病率呈上升态势,年龄日趋年轻化,死亡率也呈逐步上升趋势<sup>[3]</sup>,手术治疗仍是其治疗的主要手段,然而,术后复发率高,同时也严重破坏了妇女的生育力<sup>[4]</sup>。在我国全面开放二胎政策及发病年龄日趋年轻的背景下,越来越多的患者迫切要求保留生育力<sup>[5]</sup>,目前对于EC的防治尚缺乏有效的措施和药物,因此,寻找与EC的发生发展密切相关的潜在靶标及安全有效的靶向治疗药物具有重要的价值。

EC的发生、发展是极其复杂的病理生理过程,并受多因素、多途径调节。近年来,随着高通量测序技术的发展,大量基因表达信息得以挖掘<sup>[6]</sup>。基因表达数据库(Gene Expression Omnibus database, GEO)存储了海量的高通量测序微阵列信息。通过对GEO的目标数据进行挖掘、整合及分析,能快速有效筛选与疾病相关的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),为各种疾病的研究提供重要线索<sup>[7-8]</sup>。

金雀异黄素(genistein, GST),又名染料木黄酮,是大豆来源的异黄酮,它具有弱的雌激素作用,具有缓解更年期症状、抗肿瘤等活性<sup>[9-10]</sup>。本课题组在前体外实验中发现<sup>[11-12]</sup>,GST能通过调节ER $\alpha$ 及ER $\beta$ 的表达,改变ER $\alpha$ /ER $\beta$ 的比例,从而抑制子宫内膜癌HEC-1B及Ishikawa细胞株增殖,诱导其凋亡,但随着研究的深入,高剂量的GST并不遵循雌激素受体途径发挥抑癌作用<sup>[13]</sup>,与此同时,临床的其他报道也都大多集中在单靶点、单机制的境况。故本研究采用网络药理学结合GEO数据库差异基因的分析方法,针对金雀异黄素治疗EC的靶点和机制进行探索,从微观角度阐释其多靶点、多环节、多效应的科学内涵。

## 1 资料与方法

### 1.1 金雀异黄素潜在靶标预测及ADME特性

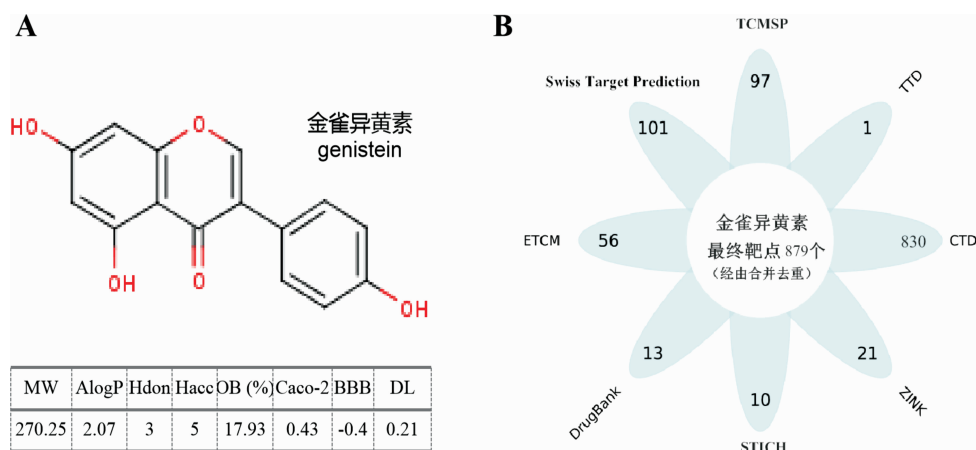
以金雀异黄素的英文关键词“genistein”或其2D

Structure,对8个数据库进行全面系统地检索,进而获得金雀异黄素的作用靶标。8个数据库分别为中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php>)、Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、中医百科全书(ETCM, <http://www.temip.cn/ETCM/>)、美国比较毒理基因组学数据库(CTD, <http://ctdbase.org/>)、Drug-Bank数据库(<https://go.drugbank.com/>)、STITCH数据库(<http://stitch.embl.de/>)、ZINC数据库(<https://zinc.docking.org/>)、药物靶标数据库(TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)。各个数据库搜集的靶点存在命名不规范的问题,进一步利用UniProt蛋白质数据库,将获得的蛋白名称转化为其官方名称(Official Symbol)并限定物种为“Homo Sapiens”。

ADME是指药物发挥药效,需克服药代动力学屏障,所包含的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)过程<sup>[14]</sup>。采用TCMSP数据库的ADME预测功能,得到金雀异黄素的药代动力学特性,包括口服生物利用度(oral bioavailability, OB)、类药性(Drug-likeness, DL)、小肠上皮细胞渗透性(Caco-2 permeability)等<sup>[15]</sup>。其中,DL是药物设计中的一个定性概念,用于评估化合物是否有可能成药,有助于优化药物动力学和药物性质,如溶解度和化学稳定性<sup>[16]</sup>,一般认为DL>0.18即具有很好的类药性。

### 1.2 GEO数据库提取子宫内膜癌差异表达基因

以美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information Search database, NCBI)的基因表达数据库(Gene Expression Omnibus database, GEO)检索子宫内膜癌的相关数据集,设置“Organism”为“Homo sapiens”,经过浏览题目、设计方案及样本信息等,最终确定由Risinger JH等提交的GSE17025基因数据集,该数据集纳入子宫内膜癌患者样本91例,以12例正常的子宫内膜样本(取自绝经后的受试者)作为对照。进一步运用R语言的limma软件包<sup>[17]</sup>(<http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/limma.html>)进行差异基因表达的分析,筛选标准:adjust  $P < 0.01$  且 $|\log_2FC| \geq 2$ 。



注:A.金雀异黄酮的化学结构及 ADEM 参数(Pubchem CID:5280961);B.金雀异黄酮靶标的筛选

图 1 金雀异黄酮潜在靶标预测及 ADME 特性

### 1.3 PPI 网络拓扑分析

为明晰差异基因与金雀异黄酮靶点之间的相互作用,利用 R 语言将二者取交集并绘制维恩图,从而确定二者的映射靶点,并提交至 STRING 11.0 在线平台(<https://string-db.org>),生物种类设置为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设定为“high confidence”(置信度>0.7),其余为默认设置,构建蛋白互作网络(protein-protein interaction,PPI)模型<sup>[18]</sup>。得到的 PPI 网络通过 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化呈现及分析,使用内置的“CytoNCA”模块计算网络拓扑参数,并以连接度值(Degree)作为节点重要性的量化参考,进而筛选其重要靶标。

### 1.4 GO 功能富集分析

将金雀异黄酮与内膜癌差异基因的交集靶点,利用生物学信息注释数据库<sup>[19]</sup>(DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>, Version 6.8)进行 GO 富集分析( $P<0.01$ ),寻找出参与调控的信号通路及相关生物学过程,并以 R 语言绘制条形图及气泡图。其中 GO 富集分析涵盖分子功能(molecular function, MF),细胞组分(cellular component, CC)和生物过程(biological process, BP)3 个部分<sup>[20]</sup>。

### 1.5 KEGG 通路富集分析

通过 Cytoscape 3.7.2 中的 ClueGO 插件,对金雀异黄酮与内膜癌差异基因的交集靶点进行 KEGG 信号通路( $P<0.05$ )富集分析。

## 2 结果

### 2.1 金雀异黄酮潜在靶标预测及 ADME 特性

通过 TCMSP、Swiss Target Prediction、ETCM 等 8 个数据库,全面细致地获得金雀异黄酮的潜在靶

标,其中 TCMSP 获得 97 个,Swiss Target Prediction 获得 101 个,ETCM 获得 56 个,DrugBank 获得 13 个,STICH 获得 10 个,ZINK 获得 21 个,CTD 获得 830 个,TTD 获得 1 个,靶标名称经由 UniProt 蛋白质数据库规范,及合并去重最终为 879 个。并基于 TCMSP 数据库获得金雀异黄酮 DL、Caco-2、OB 等 ADME 参数信息,结果显示其 DL 值为 0.21。见图 1。

### 2.2 子宫内膜癌差异表达基因

基于 GEO 数据库获得 GSE17025 基因微阵列,与健康对照组比较,子宫内膜癌患者中 930 个基因存在差异表达,其中,580 个表达上调(图中红色三角),350 个表达下调(图中绿色方形)。见图 2。

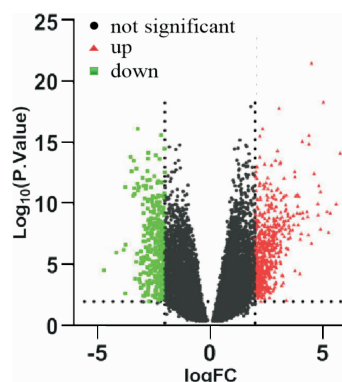


图 2 子宫内膜癌差异基因火山图

### 2.3 PPI 网络拓扑分析

将挖掘得到的差异表达基因靶点与金雀异黄酮基因靶点,利用 R 语言相映射筛选出 70 个交集靶点,见图 3。进而将交集靶点信息提交至 STRING 数据库,设置生物种类为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设定为“high confidence”(置信度>0.7),得到的 PPI 网络图通过 Cytoscape 3.7.2 软件及内置的

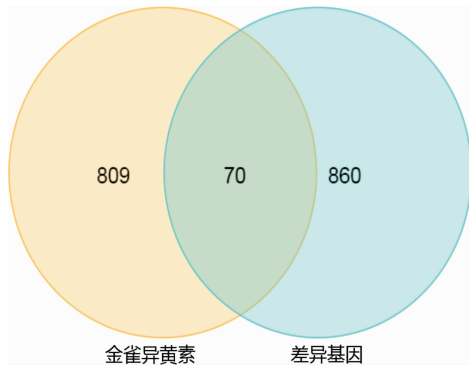


图 3 金雀异黄酮和子宫内膜癌差异基因维恩图

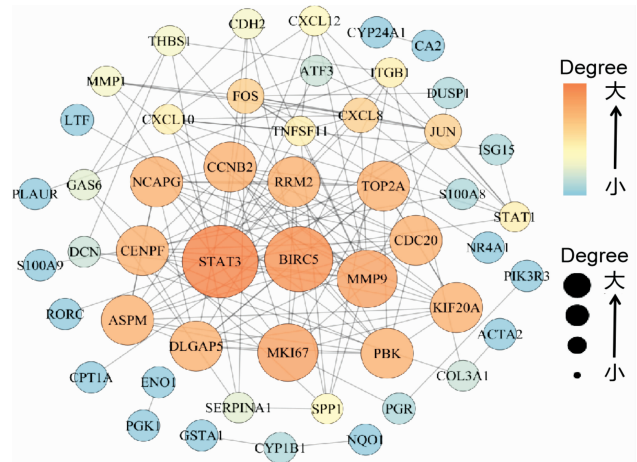


图 4 金雀异黄酮治疗 EC 的交集靶点 PPI 网络图

CytoNCA 模块进行可视化呈现及网络拓扑分析。此 PPI 网络中共涉及 50 个节点,142 条边,进一步根据网络拓扑参数对节点重要度进行排序,以 Degree>10 为筛选条件,排名依次为 STAT3、BIRC5、MKI67、MMP9、CDC20、CCNB2、NCAPG、CENPF、ASPM、KIF20A、PBK、TOP2A、DLGAP5、RRM2,这些蛋白与其他蛋白相互作用更强,在网络中发挥了关键作用,说明金雀异黄酮可能主要通过这些蛋白发挥对子宫内膜癌的潜在治疗作用。见图 4。

### 2.4 GO 功能富集分析

将预测的金雀异黄酮治疗子宫内膜癌的 70 个交集靶点,提交至 DAVID 数据库中进行 GO 功能富集分析,设置 pvalue≤0.01 得到条目 70 条,涵盖生物过程(BP)44 条,细胞组成(CC)10 条,分子功能(MF)17 条。GO 生物学功能富集分析表明了金雀异

黄酮治疗子宫内膜癌的药效机制,主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、凋亡、凋亡过程的负调控、药物反应等生物过程;细胞质、细胞核等重要的细胞组分;蛋白结合、酶结合等分子功能。以 R 语言将 GO 富集分析结果绘制条形图,仅展示 BP、CC、MF 排名前 10 的生物学功能,见图 5。

### 2.5 KEGG 通路富集分析

将预测的金雀异黄酮治疗 EC 的 70 个交集靶点,以 Cytoscape 3.7.2 中的 ClueGO 插件进行 KEGG 通路富集分析,设置 pvalue≤0.05,得到 21 条相关通路,从图中可以看出 IL-17(IL-17 signaling pathways)、p53(p53 signaling pathway)、TGF-β(TGF-beta signaling pathway)信号通路为其主要富集的通

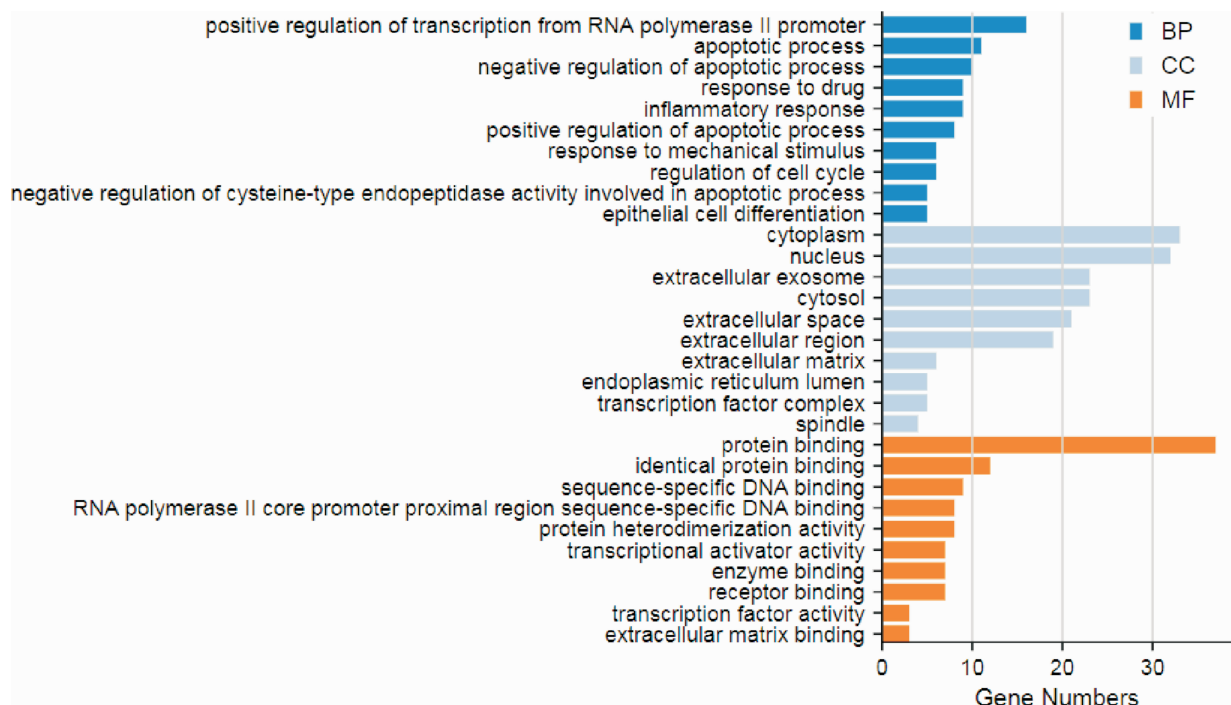


图 5 GO 功能富集分析条形图

路,所涵盖交集靶点的数目较多且 P 值较低,说明金雀异黄素治疗子宫内膜癌可能主要通过这些信号通路发挥调控作用,其中 IL-17 signaling pathways 不仅涵盖交集靶标数量最多,且与其他信号通路交互作用也最多。见图 6,表 1。

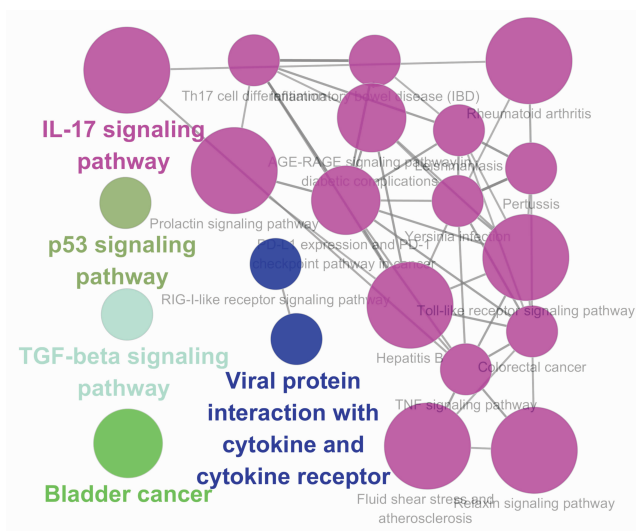


图 6 KEGG 富集分析

### 3 讨论

天然产物是发掘抗癌药物的重要源泉,紫杉醇、喜树碱、长春碱及人参皂苷 Rg3 等植物源性化学分子已广泛应用于癌症临床治疗<sup>[21]</sup>。金雀异黄素是自然界广泛分布的天然异黄酮类物质,多项研究<sup>[9,11-12]</sup>表明其抗癌活性明显,本课题组前期的基础研究也发现,金雀异黄素通过上调 ER $\alpha$ 、下调 ER $\beta$  的表达,进而升高 ER $\alpha$ /ER $\beta$  的比值,发挥抑制子宫内膜癌 HEC-1B 及 Ishikawa 细胞株的活力和增殖。高伟敏等<sup>[22]</sup>的研究表明,金雀异黄素可在肿瘤细胞中减少 Bcl-2 蛋白表达的同时上调 Bax 的表达,使 Bax/Bcl-2 比值显著增高,从而诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[6]</sup>。研究热点多集中在单一机制的体外基础实验上,不足以系统揭示金雀异黄素抗子宫内膜癌的复杂机制。故本研究通过网络药理学联合 GEO 的差异基因分析的方法,试图阐释金雀异黄素治疗 EC 的靶点

及机制。现讨论如下:

网络药理学作为新兴药理学研究方法,它涵盖了系统生物学、计算生物学和网络分析等多学科技术,具有整体性及系统性的特点<sup>[23]</sup>,颠覆了既往单靶点机制通路难以诠释药物多靶点协同作用的状况。基因的差异表达分析是在转录组学水平上鉴别组织间或细胞基因表达差异的技术,是生物信息学领域重要的分析手段之一<sup>[24]</sup>。本研究基于开源 GEO 数据库,经匹配筛选后获得编号为 GSE17025 高通量数据集,该数据集来源于 91 个子宫内膜癌样本和 12 个正常内膜样本,经以 R 语言分析后,获得 930 个差异表达的基因。本数据集样本量大,且来源于人体组织,更真实准确的子宫内膜癌患者差异基因的表达信息。

金雀异黄素经 TCMSP 数据库获得其 ADME 参数,王永华等<sup>[15]</sup>通过计算 TCMSP 数据库中所包含的全部化学成分的药性,得出 DL>0.18 的分子具有较好的类药性,由图 1(A)可知金雀异黄素的 DL 值为 0.21,表明其可以作为一个良好的药物候选分子。进一步通过对 8 个数据库检索金雀异黄素的潜在靶标,各个数据库通过文本挖掘、药效集团匹配、疾病临床资料、实验验证等知识发现技术获得靶标,通过以上获得了较为细致且全面 879 个金雀异黄素的靶标。进而通过 R 语言获得差异基因与金雀异黄素 70 个交集靶点,经构建的 PPI 网络及 CytoNCA 模块进行拓扑参数分析,金雀异黄素可能主要通过 STAT3、BIRC5、MKI67、MMP9、CDC20、CCNB2、NCAPG、CENPF、ASPM、KIF20A、PBK、TOP2A、DLGAP5、RRM2 等基因发挥对子宫内膜癌的潜在治疗作用。其中,STAT3、BIRC5、MKI67、MMP9、CDC20、ASPM 和 TOP2A 已被证明与 EC 密切相关。STAT3<sup>[25]</sup>、MMP9<sup>[26]</sup>在子宫内膜癌中呈现高表达,发挥癌基因的功能,且与病理分级、临床分期等密切相关。BIRC5 是 Survivin 的编码基因,Survivin 是近年来发现的凋亡抑制蛋白,促进肿瘤的增殖并抑制其凋亡<sup>[27]</sup>,但 BIRC5 与子宫内膜癌

表 1 部分 KEGG 通路富集情况

ID	Term	hits	P
Hsa:04657	IL-17 signaling pathway	CXCL10, CXCL8, FOS, JUN, MMP1, MMP9, S100A8, S100A9	<0.01
Hsa:04115	p53 signaling pathway	CCNB2, RRM2, THBS1	0.01
Hsa:04350	TGF-beta signaling pathway	DCN, ID3, INHBA, THBS1	<0.01
Hsa:05219	Bladder cancer	CXCL8, MMP1, MMP9, THBS1	<0.01
Hsa:04061	Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	CXCL10, CXCL12, CXCL8, TNFSF10	<0.01

的直接机制尚未报道。MKI67即Ki67,多项报道其在EC患者呈高表达,对子宫内膜癌的诊断及预后具有重要意义<sup>[28-30]</sup>。ASPM<sup>[31]</sup>、CDC20<sup>[32]</sup>可以作为临床独立预测的预后指标及治疗的潜在靶基因。Fuminori Ito<sup>[33]</sup>发现TOP2A过表达的患者预后较不表达TOP2A的患者差,并且TOP2A可能是接受辅助紫杉醇-铂类方案治疗EC的生物标志物。并且回溯GSE17025基因微阵列,以上7个基因也均在EC中表达上调,与本次研究结果相符合。但CCNB2、NCAPG、CENPF、KIF20A、PBK、DLGAP5和RRM2虽与多种肿瘤的发生及进展密切相关,但与EC的关系尚不明确,值得进一步深入研究。

此外GO功能富集分析表明金雀异黄素治疗EC药效机制,主要涉及RNA聚合酶II启动子转录的正调控、凋亡、凋亡过程的负调控、药物反应等生物过程;细胞质、细胞核等重要的细胞组分;蛋白结合、酶结合等分子功能。ClueGO的KEGG通路富集结果表明,金雀异黄素主要通过IL-17(IL-17 signaling pathways)、p53(p53 signaling pathway)、TGF- $\beta$ (TGF-beta signaling pathway)等信号通路发挥药效机制。其中,IL-17 signaling pathways不仅涵盖交集靶标数量最多,且与其他信号通路交互作用也最多,如Toll样受体、TNF和AGE-RAGE等信号通路,多项研究亦发现,IL-17在EC呈高表达<sup>[34-36]</sup>,并能使HEC-1-B细胞的活力、迁移和侵袭明显增强。p53蛋白<sup>[37-39]</sup>主要存在于子宫内细胞核内部,结构上含有脯氨酸及多重丝氨酸结构,其能够通过结合下游糖蛋白配体,进而促进信号通路的激活,促进子宫内内膜癌细胞的持续性浸润和转移过程,突变的p53可直接反映子宫内膜癌的恶性程度,可作为独立的生物学标志物。TGF- $\beta$ <sup>[40-41]</sup>是作用于上皮细胞的重要生长因子之一,具有多重生理功能,在调控细胞增殖、分化、迁移和凋亡中扮演重要角色,在肿瘤的恶性生物学行为中的起双向调节作用,在EC发展的早期主要发挥抑制性效应,而在EC的进展期及晚期主要发挥促进作用,主要表现为促进肿瘤细胞增殖、突变,抑制机体抗肿瘤免疫反应等。

综上,本研究运用现代信息技术,将隐性的知识显性化,系统挖掘金雀异黄素治疗EC的作用靶点及潜在作用机制,为进一步深入阐释其机制,及临床研究和实验验证提供了思路。但基于网络药理学、GEO数据库差异基因分析技术本身的局限性等多

方面因素,得出的结论有待后续临床及实验的进一步验证与完善。

## 参考文献

- [1] ZHU Y M, SHI L, CHEN P, et al. Identification of six candidate genes for endometrial carcinoma by bioinformatics analysis [J]. World Journal of Surgical Oncology, 2020, 18(1): 161.
- [2] MILLER K D, NOGUEIRA L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(5): 363-385.
- [3] GAO L L, NIE X, ZHANG W C, et al. Identification of long noncoding RNA RP11-89K21.1 and RP11-357H14.17 as prognostic signature of endometrial carcinoma via integrated bioinformatics analysis [J]. Cancer Cell International, 2020, 20(6): 7-34.
- [4] TERZIC M, NORTON M, TERZIC S, et al. Fertility preservation in endometrial cancer patients: Options, challenges and perspectives [J]. Ecancermedicinescience, 2020, 14: 1030.
- [5] 陈子江.“二胎”生育政策后再生育的临床思考 [J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(1): 1-4.
- [6] ALBERTSON D G, PINKEL D. Genomic microarrays in human genetic disease and cancer [J]. Human Molecular Genetics, 2003, 12(suppl 2): 145-152.
- [7] 全东令, 陈凯, 管怡晴, 等. 乳腺癌发生和转移相关差异基因 GEO 芯片分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(1): 27-34, 46.
- [8] 向虹, 阳小胡, 艾亮霞, 等. 脱发相关差异表达基因的生物信息学分析 [J]. 遗传, 2020, 42(2): 172-182.
- [9] 李晶, 徐海荣. 对金雀异黄素抗肿瘤作用的研究 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(18): 36-38.
- [10] 盛连兵, 孙凯, 刘海萍, 等. 金雀异黄素调控 Egr1/PTEN 信号通路诱导卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的实验研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(4): 341-344.
- [11] 刘小丽, 薛晓鸥, 唐炳华, 等. 金雀异黄素对 HEC-1B 细胞增殖及荧光素酶报告基因表达影响的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(4): 236-240.
- [12] 王越, 薛晓鸥. 染料木黄酮抑制子宫内内膜癌细胞 HEC-1B 增殖作用的研究 [J]. 锦州医学院学报, 2006, 27(5): 34-36.
- [13] 程冉, 刘小丽, 薛晓鸥, 等. 高、低浓度金雀异黄素对 Ishikawa 细胞生长及 ER $\alpha$ /ER $\beta$  蛋白比值的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(11): 935-942.
- [14] 章亮, 陈泽慧, 陈韩英, 等. 基于网络药理学的白屈菜抗肿瘤分子机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 646-657.
- [15] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. Journal of Cheminformatics, 2014, 6(1): 1-6.
- [16] 梁学振, 骆帝, 许波, 等. 葛根素治疗骨质疏松症的生物信息学分析 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2628-2631.
- [17] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. Limma Powers differential

- expression analyses for RNA-seq and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(7): e47.
- [18] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [19] HUANG D W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nature Protocols*, 2009, 4(1): 44-57.
- [20] 马晓茹,周维维,张闪闪,等.基于系统药理学方法筛选抗急性髓系白血病的中药活性分子[J].*中国实验方剂学杂志*,2017,23(5): 196-202.
- [21] 李 滢,张紫薇,李晓岩.新型天然生物碱抗癌机制研究进展[J].*天然产物研究与开发*,2016,28(11):1850-1855.
- [22] 高伟敏,檀艳丽,薛 娟,等.Genistein 对结肠癌细胞 HT-29 增殖、凋亡的影响及机制探讨[J].*山东医药*,2012,52(14):31-32.
- [23] 秦春艳.miR-129-5p 和 STAT3 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J].*现代肿瘤医学*,2020,28(16):2870-2875.
- [24] 华金仁,曾 丹,潘 玫.MMP9 在 I 型及 II 型子宫内膜癌中的表达及临床意义[J].*现代医院*,2019,19(11):1697-1699,1702.
- [25] 别延红,李 纳,吴又明,等.转录因子增强子结合蛋白-4 基因沉默对子宫内膜癌细胞凋亡的影响[J].*山东医药*,2017,57(2):5-9.
- [26] 王彦秋,郑爱华,段丽艳.子宫内膜癌中 FasL 和 Ki67 的表达及临床意义[J].*现代肿瘤医学*,2019,27(11):1979-1983.
- [27] 高 雅.Ki67 蛋白与 HAND2 蛋白在子宫内膜癌中的表达及意义[D].太原:山西医科大学,2019.
- [28] 赵 丹.Ki67、p53 在子宫内膜癌组织中表达的相关性研究及其临床意义[D].邯郸:河北工程大学,2019.
- [29] ZHOU J W, WANG H, SUN W, et al. ASPM is a predictor of overall survival and has therapeutic potential in endometrial cancer.[J]. *American journal of translational research*, 2020, 12 (5): 1942-1953.
- [30] BERG A, GULATI A, YTRE-HAUGE S, et al. Preoperative imaging markers and PDZ-binding kinase tissue expression predict low-risk disease in endometrial hyperplasias and low grade cancers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68530-68541.
- [31] ITO F, FURUKAWA N, NAKAI T. Evaluation of TOP2A as a predictive marker for endometrial cancer with taxane-containing adjuvant chemotherapy[J]. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2016, 26(2): 325-330.
- [32] 唐婷婷,赵曼曼.调节性 T 细胞及白细胞介素 17 在子宫内膜癌患者中的表达及意义[J].*中国现代医生*,2019,57(27):33-35.
- [33] 佟凤娇,马思琪,周 峰,等.Interleukin-17、Insulin 对子宫内膜癌 HEC-1-A 细胞增殖和迁移的影响[J].*现代预防医学*,2019,46(12): 2287-2291.
- [34] 肖 庆,刘 莉,胡雅君,等.IL-17 通过抑制 miR-195-5p 表达促进子宫内膜癌细胞生长和转移[J].*中国病理生理杂志*,2019,35(6): 1063-1068.
- [35] STAVROPOULOS A, VARRAS M, VASILAKAKI T, et al. Expression of anti-apoptotic protein survivin in human endometrial carcinoma: Clinical and pathological associations as a separate factor and in combination with concomitant PTEN and p53 expression[J]. *Oncology Letters*, 2020, 20(2): 1033-1054.
- [36] LIU L, YU Z Y, YU T T, et al. A Slug-dependent mechanism is responsible for tumor suppression of p53-stabilizing compound CP-31398 in p53-mutated endometrial carcinoma [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(11): 8768-8778.
- [37] 汪 泉.p53 和 Ki-67 与子宫内膜癌患者临床病理特征的关系研究[J].*当代医学*,2020,26(21):163-164.
- [38] 秦廷芹,袁 芳,王 蓁,等.IL-23 与 TGF- $\beta$  在子宫内膜癌患者癌组织及外周血中的表达及其意义[J].*精准医学杂志*,2020,35(3): 230-233,236.
- [39] 端 娅,陈 颖.转化生长因子  $\beta$ 1 在子宫内膜异位症和子宫内膜癌中的表达[J].*云南医药*,2019,40(2):164-166.

(本文编辑 贺慧斌)