

基于网络药理学方法和动物实验探讨五福健膝方治疗膝骨关节炎的作用机制

胡松峰¹, 郭蔓岑², 金红婷³, 袁文华³

(1. 绍兴市中医院, 浙江 绍兴 312000; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;
3. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 目的:探讨五福健膝方治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的作用机制。**方法:**①网络药理学研究。采用网络药理学方法筛选五福健膝方治疗 KOA 的靶点。②动物实验。将 18 只 10 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠随机分为 3 组, 每组 6 只。模型组和五福健膝方组小鼠采用内侧半月板失稳术在右后肢构建 KOA 模型, 假手术组小鼠仅切开对应区域皮肤和关节囊后缝合。造模手术后第 2 天, 五福健膝方组小鼠以五福健膝方汤剂(生药浓度 $1.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)灌胃, 每次 0.6 mL, 每天 1 次, 连续灌胃 8 周; 模型组和假手术组小鼠以等量生理盐水灌胃。药物干预结束后, 收集小鼠右后肢膝关节, 分别进行股骨远端 Micro-CT 扫描、组织病理学观察(阿尔新蓝-苏木素/橙黄 G 染色)及免疫组织化学染色。免疫组织化学染色主要针对 II 型胶原蛋白与网络药理学研究确定的核心靶点蛋白, 测量 II 型胶原蛋白表达阳性区域的厚度(视为软骨厚度), 同时计算核心靶点蛋白阳性细胞百分比。**结果:**①网络药理学研究结果。通过网络药理学研究确定的五福健膝方治疗 KOA 的关键靶点基因 15 个, 其中 TP53 为核心靶点基因, 其对应的蛋白为 P53 蛋白。②动物实验结果。股骨远端 Micro-CT 检查结果显示, 模型组较假手术组骨表面积骨体积比值降低($P=0.028$)、骨体积分数升高($P=0.003$), 五福健膝方组较模型组骨表面积骨体积比值升高($P=0.004$)、骨体积分数降低($P=0.048$)。膝关节软骨组织阿尔新蓝-苏木素/橙黄 G 染色显示, 模型组小鼠软骨缺失明显, 五福健膝方组小鼠软骨丢失较模型组明显改善。免疫组织化学染色结果显示, 模型组小鼠膝关节软骨厚度较假手术组减小($P=0.001$), 五福健膝方组小鼠膝关节软骨厚度较模型组增加($P=0.048$); 模型组小鼠膝关节软骨组织中 P53 阳性细胞百分比较假手术组增加($P=0.000$), 五福健膝方组小鼠膝关节软骨组织中 P53 阳性细胞百分比较模型组减少($P=0.000$)。**结论:**五福健膝方能够有效延缓 KOA 模型小鼠的软骨退变, 其机制可能与其抑制 P53 蛋白表达有关。

关键词 骨关节炎; 膝; 五福健膝方; 肿瘤抑制蛋白 p53; 网络药理学; 动物实验

Exploring the mechanism of Wufu Jianxi Fang(五福健膝方) against knee osteoarthritis based on the network pharmacology approach and animal experimentation

HU Songfeng¹, GUO Mancen², JIN Hongting³, YUAN Wenhua³

1. Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang, China

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

3. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To explore the mechanism of Wufu Jianxi Fang(五福健膝方, WFJXF) against knee osteoarthritis(KOA).

Methods: ①Network pharmacology research. The action targets of WFJXF against KOA were screened by using the network pharmacology approach. ②Animal experimentation. Eighteen 10-week-old specific pathogen-free(SPF)-grade male C57BL/6 mice were selected and randomized into model group, WFJXF group and sham-operated group, 6 cases in each group. The mice in model group and WFJXF group were subjected to destabilization of the medial meniscus(DMM) on the right hindlimbs for inducing KOA, while the ones in sham-operated group were merely incised the skin and joint capsule at the corresponding site and then sutured. On day 2 after the modeling surgery, the mice in WFJXF group were intervened by intragastric administration with WFJXF decoction(the crude drug concentration was 1.1 g/mL), once a day, 0.6 mL at a time for consecutive 8 weeks; while the ones in model group and sham-operated group with the same dosage of normal

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2020ZA117);浙江省基础公益研究计划项目(LTGY23H270008);浙江省创伤性骨病诊治中医药传承创新团队项目(浙卫发[2023]31号)

通讯作者:袁文华 E-mail:337979694@qq.com

saline. After the end of drug intervention, the mice were executed, and the knee joints were harvested from their right hindlimbs for scanning the distal femur by using Micro-CT, and observing the histopathological changes of knee articular cartilage tissues via alcian blue-hematoxylin/orange G (ABH/OG) staining, furthermore, the immunohistochemistry (IHC) staining was performed for detecting the type II collagen and core target proteins determined by network pharmacology analysis, and then the thickness of type II collagen-positive areas (regarded as the cartilage thickness) was measured, and the proportion of core target protein-positive cells was calculated. **Results:** ①The results of network pharmacology research. As revealed by the network pharmacology analysis, 15 key target genes of WFJXF against KOA were obtained, among which the TP53 was identified as the core target gene, with its corresponding protein being recognized as the P53. ②The results of animal experimentation. As revealed by Micro-CT examination on distal femur, the ratio of bone surface (BS) to bone volume (BV) decreased, while the bone volume fraction (BVF) increased in model group compared to sham-operated group ($P = 0.028$; $P = 0.003$); whereas, the ratio of BS to BV increased and the BVF decreased in WFJXF group compared to model group ($P = 0.004$; $P = 0.048$). The ABH/OG staining results showed that the cartilages obviously lost in mice of model group, however, the cartilage loss was significantly improved in mice of WFJXF group compared with that of model group. Moreover, the results of IHC staining revealed that the thickness of knee cartilage decreased in mice of model group compared with that of sham-operated group ($P = 0.001$), and it increased in mice of WFJXF group compared with that of model group ($P = 0.048$); besides, the proportion of P53 positive cells in the knee articular cartilage tissues increased in mice of model group compared with that of sham-operated group ($P = 0.000$), and it decreased in mice of WFJXF group compared with that of model group ($P = 0.000$). **Conclusion:** WFJXF can effectively delay the cartilage degeneration in KOA model mice, which may work by inhibiting the expression of P53 protein.

Keywords osteoarthritis, knee; Wufu Jianxi Fang; tumor suppressor protein p53; network pharmacology; animal experimentation

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 属中医学“骨痹”“痹证”等范畴^[1]。中医认为,该病的病因为肝肾不足、风寒湿三邪杂合而至,基本病机为本虚标实,即肝肾亏虚为本、痰浊血瘀寒湿为标^[2-3]。五福健膝方是全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师绍兴市中医院沈钦荣主任的经验方,具有活血化瘀、舒筋活络的功效^[4],对改善膝关节疼痛和功能障碍具有积极作用。为明确该方治疗 KOA 的具体机制,我们采用网络药理学方法和动物实验进行了研究,现总结报告如下。

1 材料与仪器

1.1 实验动物

10 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 18 只,体质量 (24 ± 2)g,购自上海必凯科翼生物科技有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2018-0006。实验在浙江中医药大学动物实验研究中心进行,实验动物使用许可证号:SYXK(浙)2021-0012。实验方案经浙江中医药大学实验动物管理与伦理委员会审查通过,伦理批件号:20221010-34。

1.2 实验药物与试剂

五福健膝方的药物组成为党参片 30 g、熟地黄 30 g、麸炒白术 15 g、当归 10 g、炙甘草 3 g、牛膝 15 g、木瓜 15 g;委托浙江省中医院制剂中心制备汤剂,浓缩至生药浓度 $2.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 冻存 (-38°C) 备用。苏

木素、阿尔新蓝溶液、伊红 Y 二钠盐、橙黄 G、硫酸铵铝十二水合物、碘酸钠、甘油 (Sigma 公司),抗 P53 抗体、抗 II 型胶原蛋白抗体 (Abcam 公司)。

1.3 实验仪器

Vip 5Jr 全自动组织脱水机 (Sakura Finetek 公司),EC350 组织包埋机 (Microm 公司),HM325 石蜡切片机 (Thermo Fisher 公司),Axio ScopeA1 正置荧光显微镜 (Zeiss 公司)。

2 方法

2.1 网络药理学研究

2.1.1 五福健膝方活性成分及靶点筛选 在中药系统药理学数据库和分析平台检索五福健膝方组成药物 (党参、当归、白术、甘草、牛膝、熟地黄、木瓜) 的活性成分及对应靶点,在 Uniprot 数据库检索靶点对应的基因名称,限定物种为“Human”,将相关靶点进行标准化。

2.1.2 五福健膝方治疗 KOA 靶点预测 在 GeneCards、PharmGKB、OMIM、TTD 和 DrugBank 数据库以“knee osteoarthritis”为关键词检索 KOA 相关靶点,合并检索结果、删除重复值,获得 KOA 疾病靶点。使用 R 语言绘制 KOA 疾病靶点和药物靶点 Venn 图,取共同靶点,即五福健膝方治疗 KOA 靶点。

2.1.3 五福健膝方治疗 KOA 关键靶点筛选 将筛选出的五福健膝方治疗 KOA 靶点基因上传至

STRING v11.0 数据库,设置物种为“Homo sapiens”、置信度 0.9,删除游离节点,构建五福健膝方治疗 KOA 靶点蛋白质互作网络。将结果导入 Cytoscape3.8.0 软件,使用 CytoNCA 插件筛选五福健膝方治疗 KOA 的关键靶点,具体方法为:计算蛋白质互作网络中介中心性、接近中心性、度、特征向量、局部平均连通性、网络 6 个参数的平均值,筛选 6 个参数均高于平均值的靶点,筛选 2 次。

2.1.4 五福健膝方治疗 KOA 关键靶点基因功能及信号通路分析 使用 R 语言对 2.1.3 中筛选的五福健膝方治疗 KOA 关键靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,筛选 $P < 0.05$ 的目标,选取 GO 分析中富集度排名前 5 的功能及 KEGG 分析中排名前 10 的信号通路进行可视化分析。

2.2 动物实验

2.2.1 动物分组及造模 将 18 只小鼠称重后按体质量排序编号,从随机数字表中选取 18 个连续随机数字记录在小鼠编号下方,再将 18 个随机数字从小到大排序,将随机数字排序 1~6 对应的小鼠纳入假手术组,7~12 对应的小鼠纳入模型组,13~18 对应的小鼠纳入五福健膝方组。模型组和五福健膝方组小鼠采用内侧半月板失稳术^[5]在右后肢构建 KOA 模型。假手术组小鼠仅切开小鼠右后肢对应区域皮肤和关节囊后缝合。

2.2.2 药物干预 造模手术后第 2 天,五福健膝方组小鼠以五福健膝方汤剂(生药浓度 $1.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)灌胃,每次 0.6 mL,每天 1 次,连续灌胃 8 周;模型组和假手术组小鼠以等量生理盐水灌胃。

2.2.3 取材及实验指标观察 药物干预结束后第 2 天,麻醉后脱颈处死小鼠,收集右后肢膝关节分别进行股骨远端 Micro-CT 扫描、组织病理学观察及免疫组织化学染色。Micro-CT 扫描,电压 90 kV、电流 450 mA、分辨率 $9 \mu\text{m}$ 。组织病理学观察采用阿尔新蓝-苏木素/橙黄 G 染色,切片厚度 $0.4 \mu\text{m}$ 。针对 II 型胶原蛋白和根据网络药理学分析结果确定的核心靶点蛋白进行免疫组织化学染色,在显微镜下观察并拍照,使用 ZEISS ZEN3.7 软件测量 II 型胶原蛋白表达阳性区域的厚度(视为软骨厚度),同时计算核心靶点蛋白阳性细胞百分比。

2.3 数据统计

采用 SPSS26.0 软件进行数据统计分析。3 组小

鼠骨表面积骨体积比值、骨体积分数、软骨厚度、P53 阳性细胞数量百分比的组间总体比较均采用单因素方差分析,组间两两比较均采用 LSD- t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 网络药理学研究结果

3.1.1 五福健膝方活性成分及靶点筛选结果 经检索共获得五福健膝方活性成分 134 个,对应靶点 245 个。

3.1.2 五福健膝方治疗 KOA 靶点预测结果 在 GeneCards、PharmGKB、OMIM、TTD 和 DrugBank 数据库共检索到 KOA 相关靶点 3172 个,合并去重后得到 KOA 疾病靶点 3139 个。通过与 245 个五福健膝方药物靶点取交集后获得 158 个共有靶点(图 1)。

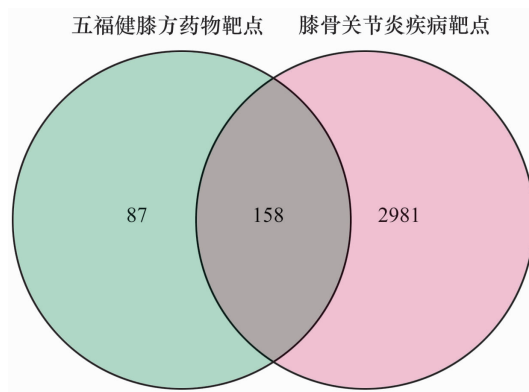


图 1 五福健膝方治疗膝骨关节炎靶点预测韦恩图

3.1.3 五福健膝方治疗 KOA 关键靶点筛选结果 以五福健膝方治疗 KOA 靶点基因构建的五福健膝方治疗 KOA 靶点蛋白质互作网络,经 Cytoscape3.8.0 软件筛选后得到 1 个包括 15 个靶点的蛋白互作网络(图 2,表 1),这些靶点即五福健膝方治疗 KOA 的关键靶点,其中 TP53 为核心靶点,其对应的蛋白为 P53 蛋白。

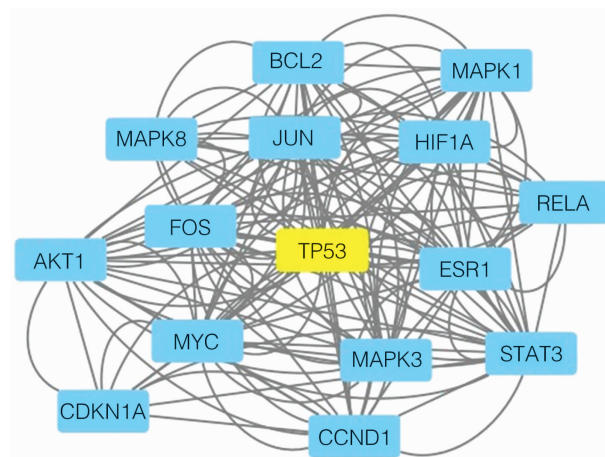


图 2 五福健膝方治疗膝骨关节炎关键靶点蛋白互作网络图

3.1.4 五福健膝方治疗 KOA 关键靶点基因功能及信号通路分析结果 GO 功能富集分析共得到 670 个生物学功能、6 个分子功能和 71 个细胞组成,生物学功能主要涉及对 miRNA 的转录、转运、代谢等功能的调节,参与的主要分子功能包括 DNA-结合转录因子结合、RNA 聚合酶等,在细胞组成中的作用主要集中在

在 RNA 聚合酶等的构成(图 3)。KEGG 通路富集分析共得到 131 条通路,包括卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染信号通路、乙型肝炎信号通路、催乳素信号通路等,而 TP53 则是卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染信号通路的关键节点之一(图 4)。

表 1 五福健膝方治疗膝骨关节炎关键靶点信息

名称	中介中心性	接近中心性	度	特征向量	局部平均连通性	网络
TP53	296.44	0.76	56	0.33	18.00	46.41
促分裂原活化的蛋白激酶 8	27.73	0.58	24	0.17	11.33	13.35
信号转导及转录活化因子 3	117.15	0.66	38	0.26	15.79	23.44
促分裂原活化的蛋白激酶 3	38.94	0.62	30	0.22	15.20	19.66
细胞周期蛋白 D1	46.49	0.61	30	0.20	14.40	20.57
Fos	31.52	0.60	28	0.20	14.86	18.65
促分裂原活化的蛋白激酶 1	42.88	0.63	32	0.23	16.50	21.69
AKT1	72.16	0.66	38	0.26	17.26	26.95
MYC	35.71	0.61	30	0.23	16.53	20.20
低氧诱导因子 1α	11.46	0.58	24	0.20	15.00	16.18
雌激素受体 1	48.65	0.65	36	0.26	17.78	26.29
CDKN1A	19.74	0.53	22	0.14	11.64	15.25
B 淋巴细胞瘤 2	56.83	0.63	34	0.23	15.29	22.67
Jun	254.90	0.71	46	0.28	17.22	34.23
RELA	51.58	0.59	24	0.15	11.00	13.67

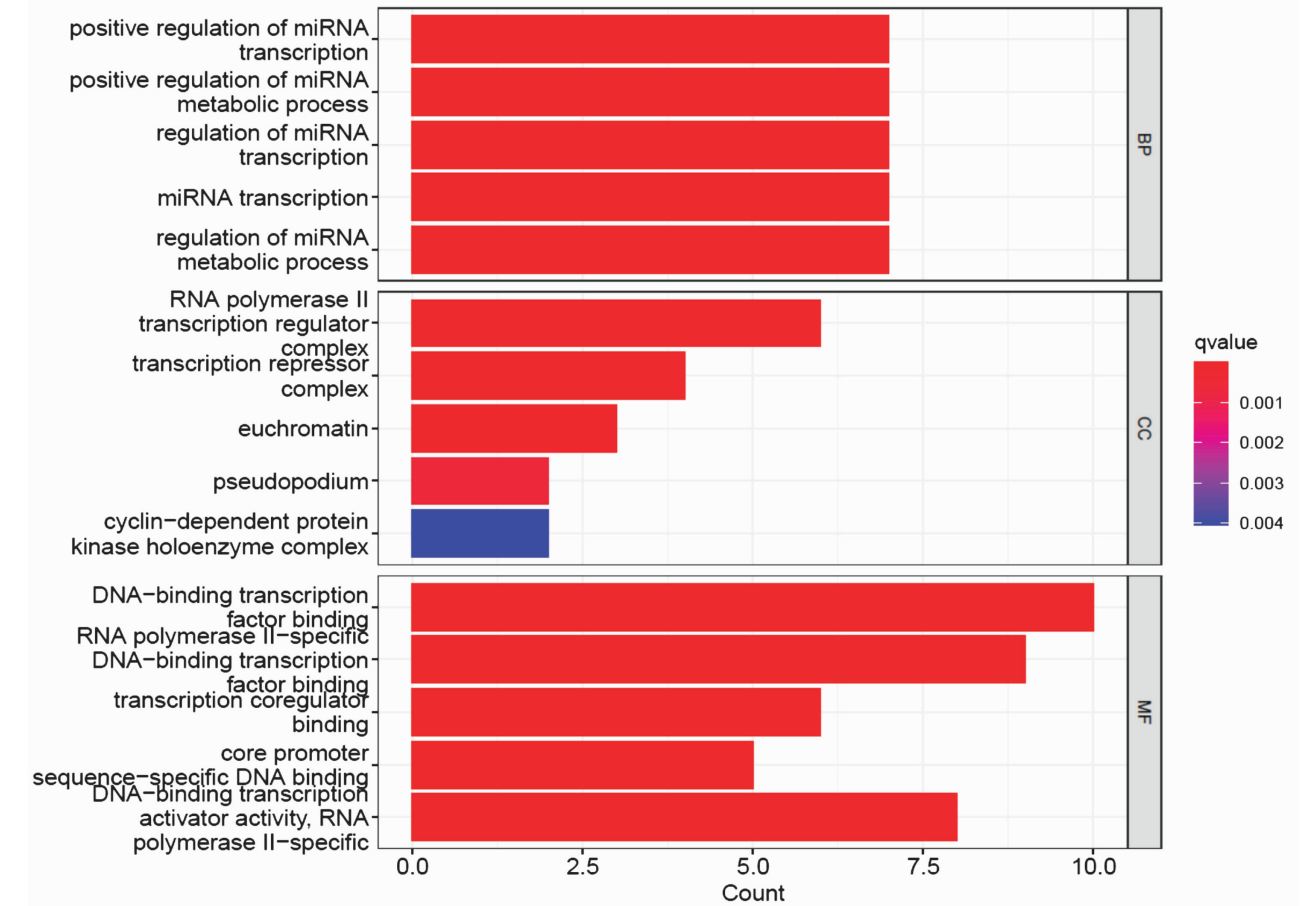


图 3 五福健膝方治疗膝骨关节炎靶点 GO 功能富集分析气泡图(前 5 位)

3.2 动物实验结果

3.2.1 股骨远端 Micro-CT 检查结果 模型组较假手术组骨表面积骨体积比值降低 ($P = 0.028$)、骨体积分数升高 ($P = 0.003$), 五福健膝方组较模型组骨表面积骨体积比值升高 ($P = 0.004$)、骨体积分数降低 ($P = 0.048$)。见图 5、表 2。

3.2.2 膝关节软骨组织病理学观察及免疫组织化学

染色结果 膝关节软骨组织阿尔新蓝-苏木素/橙黄 G 染色显示, 模型组小鼠软骨缺失明显, 五福健膝方组小鼠软骨丢失较模型组明显改善。免疫组织化学染色结果显示, 模型组小鼠膝关节软骨厚度较假手术组减小 ($P = 0.001$), 五福健膝方组小鼠膝关节软骨厚度较模型组增加 ($P = 0.048$); 模型组小鼠膝关节软骨组织中 P53 阳性细胞百分比较假手术组增加

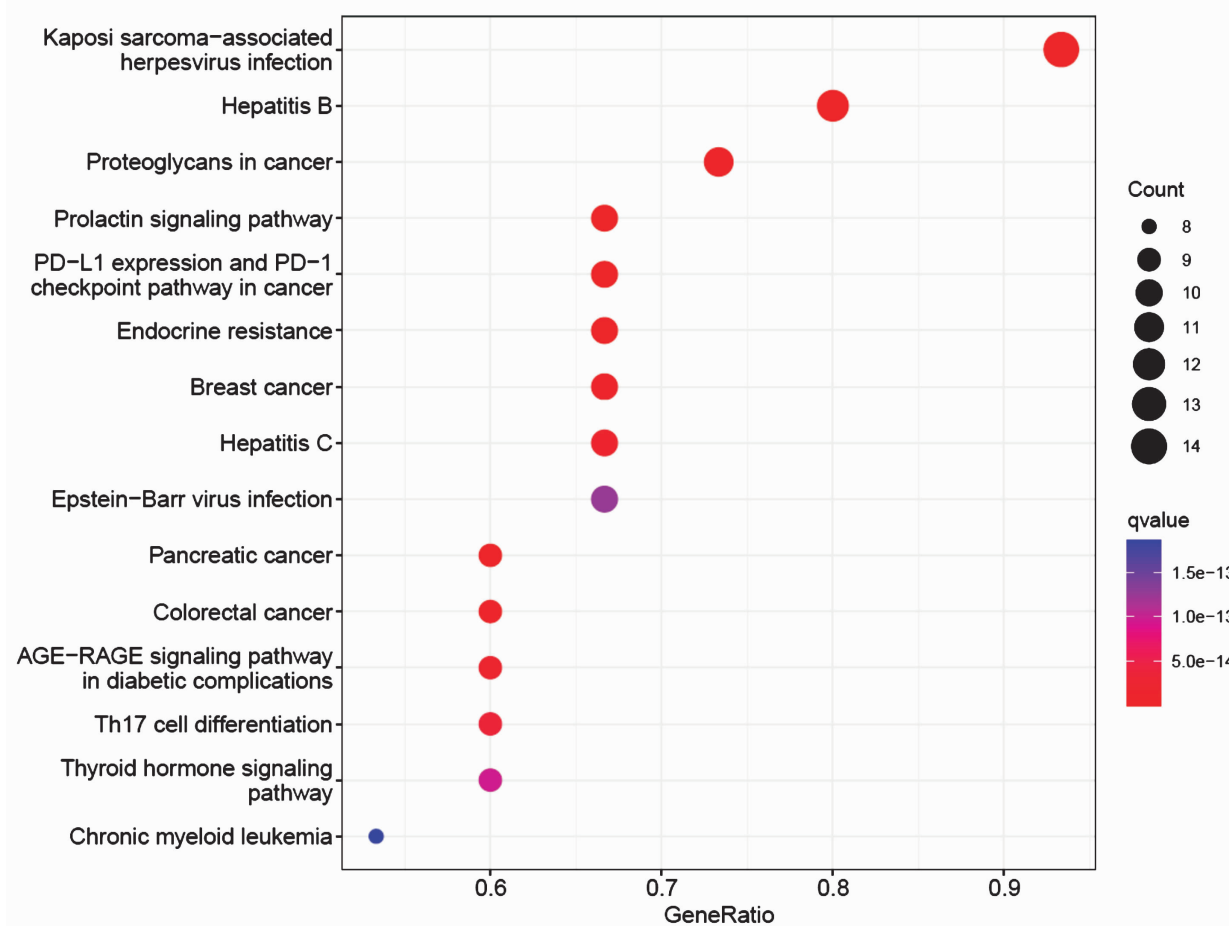
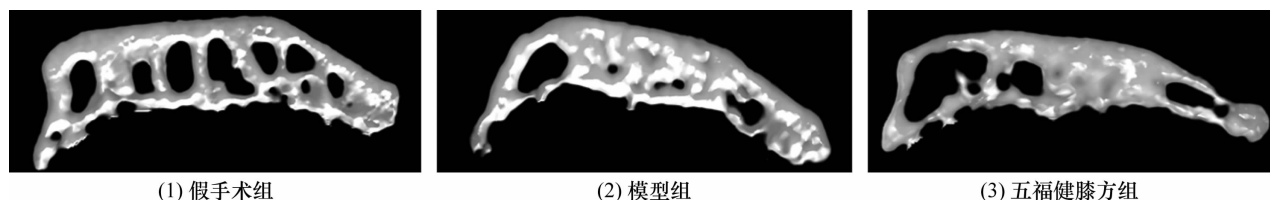


图 4 五福健膝方治疗膝骨关节炎靶点 KEGG 通路富集分析条形图 (前 10 位)



(1) 假手术组

(2) 模型组

(3) 五福健膝方组

图 5 3 组小鼠股骨远端 Micro-CT 图像

表 2 3 组小鼠右侧股骨远端微结构指标测定结果

组别	样本量/只	骨表面积骨体积比值/ $(\bar{x} \pm s, \text{mm}^{-1})$	骨体积分数/ $(\bar{x} \pm s, \%)$
假手术组	6	35.403 ± 2.912	55.268 ± 3.671
模型组	6	24.509 ± 3.126	62.641 ± 0.966
五福健膝方组	6	31.964 ± 0.826	50.374 ± 2.827
F 值		14.740	15.321
P 值		0.005	0.004

($P=0.000$), 五福健膝方组小鼠膝关节软骨组织中 P53 阳性细胞百分比较模型组减少($P=0.000$)。见图 6 至图 8, 表 3。

4 讨论

KOA 作为一种常见的退行性骨关节疾病, 主要临床表现包括关节疼痛、活动受限或关节畸形等, 好发于中老年人群^[6], 近年来其发病率呈逐渐上升的趋势^[7]。KOA 的治疗目的主要是缓解疼痛症状, 维持或改善关节功能, 保护关节结构。

五福健膝方中党参有补中益气之效^[8]; 熟地黄滋阴补血, 填精益髓, 能补肝肾阴虚^[9]; 当归有补血活血、调经止痛之功, 可以温中止痛, 逐瘀打血凝, 润肠

胃筋骨皮肤^[10]; 牛膝可以补肝肾、强筋骨, 主寒湿痿痹之证^[11]; 木瓜平肝和胃, 祛湿舒筋, 可以治腿膝疼痛^[12]; 麸炒白术主风寒湿痹, 可补腰膝^[13]; 炙甘草和中缓急, 补益五脏, 益精养气, 壮筋骨, 亦可以解诸药毒^[14]。诸药合用, 可以补肝肾不足, 并治风寒湿痹症。

本文运用网络药理学方法, 确定 TP53 为五福健膝方治疗 KOA 过程中的核心靶点基因。从 KOA 的发病机制来看, 无菌性炎症被认为是其发生、发展的主要原因。TP53 是编码 P53 蛋白的基因, 作为一种抑癌基因, 它可以被多种刺激激活^[15]。TP53 的激活可以启动 DNA 修复机制, 或进一步启动程序性细胞

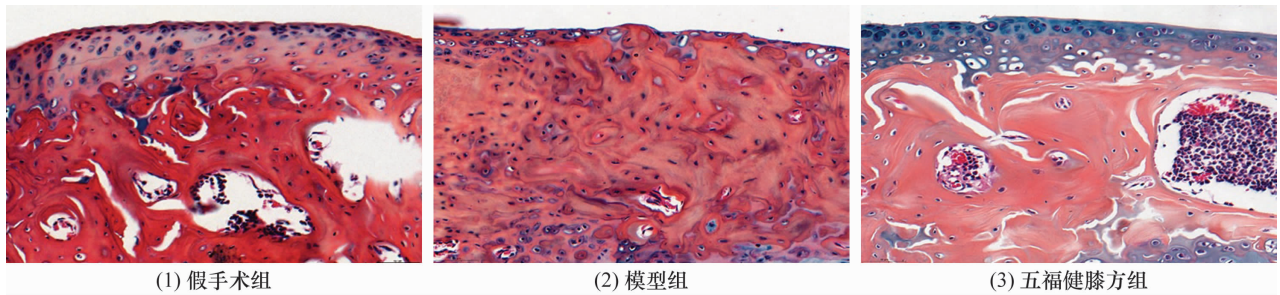


图 6 3 组小鼠膝关节软骨组织阿尔新蓝-苏木素/橙黄 G 染色结果($\times 200$)

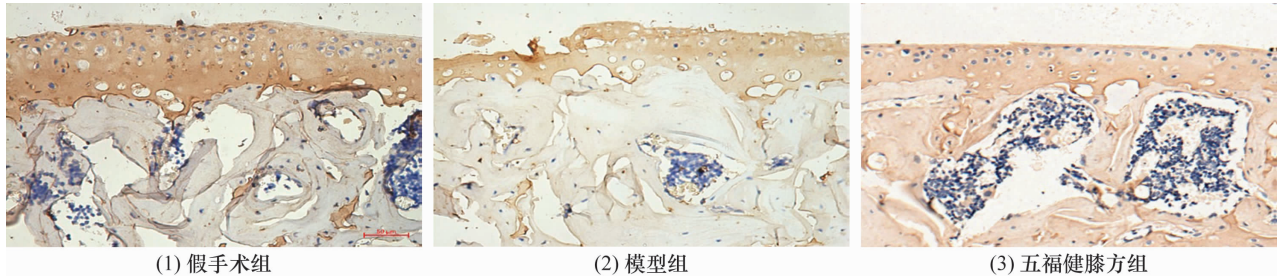


图 7 3 组小鼠膝关节软骨 II 型胶原免疫组织化学染色结果($\times 200$)

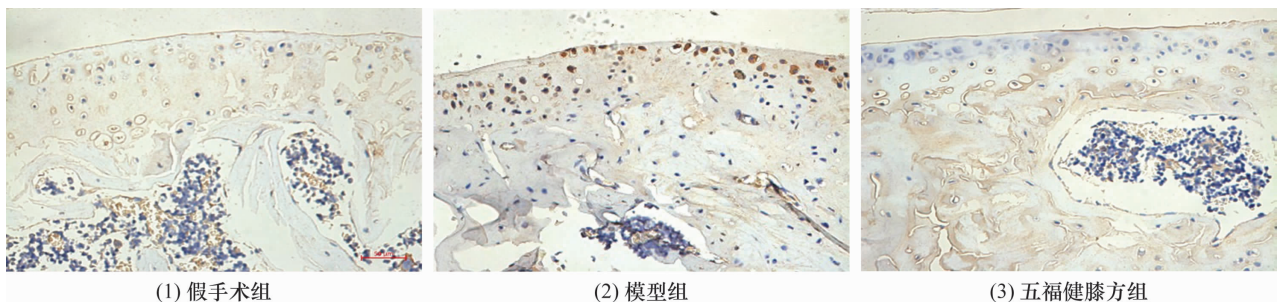


图 8 3 组小鼠膝关节软骨 P53 免疫组织化学染色结果($\times 200$)

表 3 3 组小鼠膝关节软骨免疫组织化学染色结果

组别	样本量/只	软骨厚度/ $(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$	P53 阳性细胞百分比/ $(\bar{x} \pm s, \%)$
假手术组	6	118.433 ± 24.637	0.185 ± 0.145
模型组	6	45.675 ± 7.424	0.824 ± 0.083
五福健膝方组	6	80.248 ± 16.112	0.115 ± 0.089
F 值		25.868	38.466
P 值		0.000	0.000

死亡,避免 DNA 错误复制的细胞进一步增殖^[16]。在炎症环境下,关节软骨细胞长时间受到炎症因子的刺激,过度激活 TP53 介导的细胞凋亡,导致软骨退变,影响患者的关节活动,并引发关节疼痛等症状。在既往的研究中,党参、当归、木瓜、白术、甘草等被发现能够调控 P53 蛋白的表达^[17-20]。KEGG 通路富集分析结果显示,五福健膝方治疗 KOA 的核心靶点与卡波西肉瘤的发生有关。研究表明,卡波西肉瘤的病机为阴阳失调、气血瘀滞,中医治疗多采用活血化瘀法^[21]。这提示五福健膝方可能是通过活血化瘀法治疗 KOA。

在网络药理学研究的基础上,我们通过动物实验进一步明确了五福健膝方对 KOA 模型小鼠的干预效果。膝关节软骨组织病理学观察结果显示,五福健膝方组小鼠软骨丢失较模型组明显改善;股骨远端 Micro-CT 检查结果显示,五福健膝方组较模型组骨表面积骨体积比值升高、骨体积分数降低;Ⅱ型胶原蛋白免疫组织化学染色结果显示,五福健膝方组小鼠膝关节软骨厚度较模型组增加。这些结果表明,五福健膝方能够明显减轻 KOA 模型小鼠的膝关节软骨破坏和软骨下骨硬化等软骨退变。同时,对 P53 蛋白的免疫组织化学染色结果表明,五福健膝方能够有效抑制 KOA 模型小鼠关节软骨中 P53 蛋白的表达,提示 P53 蛋白是五福健膝方治疗 KOA 的靶点之一,与网络药理学预测结果一致。

本研究的结果提示,五福健膝方能够有效延缓 KOA 模型小鼠的软骨退变,其机制可能与其抑制 P53 蛋白表达有关。

参考文献

- [1] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
- [2] 张春雷, 李冀. 膝关节炎的中医药治疗进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 106-110.
- [3] 尹鹏开, 侯德才. 中医治疗膝关节炎研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2023, 14(5): 55-59.
- [4] 刘磊, 沈剑增, 沈钦荣, 等. 基于五脏同补理论探讨五福健膝方对膝关节置换术后疲劳的影响[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(3): 191-192.
- [5] 吴捷, 张若谷, 邱敏, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体治疗小鼠膝关节炎的实验研究[J]. 中医正骨, 2024, 36(4): 28-36.
- [6] 中华中医药学会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)[J]. 中医正骨, 2023, 35(6): 1-10.
- [7] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [8] 景定坤. 党参古今辨析及其药效本草考证[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(11): 92-94.
- [9] 胡广操. 张景岳应用熟地的规律及其现代运用研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
- [10] 赵翔凤, 相光鑫, 王加锋, 等. 当归功效主治及用药禁忌的本草考证[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2479-2482.
- [11] 周莹莹, 蒋森, 李文. 怀牛膝与川牛膝功效小考[J]. 中药与临床, 2015, 6(5): 44-48.
- [12] 时孝晴, 梅伟, 茆军, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨木瓜治疗膝关节炎的分子机制[J]. 中国现代中药, 2020, 22(9): 1502-1510.
- [13] 王瀚峰, 王柏舟, 黄巾格, 等. 《金匱要略》“白术附子汤”与“《近效》术附子汤”考辨[J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(7): 838-842.
- [14] 刘萍. 甘草功效和临床用量的本草考证[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 73-77.
- [15] HASSIN O, OREN M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets [J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(2): 127-144.
- [16] LIU Y, SU Z, TAVANA O, et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression[J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 946-967.
- [17] 苏靖. 健脾和胃法治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察及其对 P53、GST- π 表达的相关性的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [18] 李红辉, 唐石欢, 张先平, 等. 当归多糖对造血干细胞 SIRT1、p53 和 p21 表达的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(12): 1437-1441.
- [19] 覃慧林, 张永峰, 王心怡, 等. 木瓜乙酸乙酯萃取部位对急性胃溃疡小鼠胃黏膜中 miR-423-5p、TFF1 和 p53 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 80-82.
- [20] 郑芳, 江泽波, 张娴, 等. 甘草与白术配伍对 IEC-6 细胞 p53、p21 基因表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1798-1802.
- [21] 许炜茹, 张青. 从肺脾辨治罕见汉族经典型卡波西肉瘤验案一则[J]. 中国医药导报, 2018, 15(12): 148-150.

(收稿日期: 2024-07-01 本文编辑: 李晓乐)