

基于网络药理学与实验验证探讨益气扶正方对肺癌细胞增殖的抑制作用

宋利杰, 王宇立, 程东峰, 康 宁, 周孜奕, 方志红*
(上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

摘要: **目的** 基于网络药理学与实验验证探讨益气扶正方对肺癌细胞增殖的抑制作用。**方法** 通过 TCMS 数据库检索益气扶正方中人参、黄芪、茯苓、白术、陈皮的有效化学成分及作用靶点。通过 UniProt 数据库进行中药靶基因注释转换, 运用 Cytoscape 3. 10. 1 软件构建“药物有效成分-疾病靶点”交互网络, 通过 DAVID 数据库进行 KEGG 通路富集分析, 使用 AutodockVina 1. 5. 6 软件分子对接验证核心靶点和中药活性成分的结合能力, 预测中药复方对肺癌的作用机制。选取健康 C57BL/6 小鼠接种 Lewis 肺癌瘤株进行造模, 小鼠随机分为模型组、中药组、3-BP 抑制剂组、中药+3-BP 抑制剂组。各组药物干预后, 检测荷瘤小鼠瘤质量、瘤体体积、体质量和血清乳酸水平, Western blot 法检测小鼠 mTOR、p-mTOR、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、HIF1 α 、INSR、AMPK α 、p-AMPK α 、HK2、PKM2、LDHA 蛋白表达。**结果** 共得到药物-疾病共同靶点 221 个; KEGG 通路富集分析结果显示, 益气扶正方与 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路关系密切; 分子对接结果显示, 活性成分和关键靶点均有良好的结合能力。动物实验结果显示, 与模型组比较, 各给药组荷瘤小鼠瘤体生长得到抑制 ($P<0.05$, $P<0.01$), 血清乳酸水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 瘤体组织 HK2、PKM2、LDHA 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 益气扶正方抑制 Lewis 荷瘤小鼠的皮下移植瘤生长, 其机制可能与抑制肿瘤细胞糖酵解有关。

关键词: 益气扶正方; Lewis 肺癌; 糖酵解; 网络药理学; 分子对接; PI3K/Akt 信号通路; MAPK 信号通路

中图分类号: R285. 5; R966

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)03-0964-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2025. 03. 042

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 以严重的发病率和高死亡率威胁着人类生命健康^[1]。近年来, 肺癌的发病率和死亡率明显增加^[2], 目前的治疗手段包括手术、化疗、放疗、免疫治疗等。而治疗相关的不良反应仍是现存的一大问题^[3-4]。中药在抗肿瘤方面显示出巨大潜力, 具有延长患者生存期、降低复发转移率、调节机体免疫、提高生存质量等作用^[5-7]。

网络药理学是整合了计算机科学、医学、生物信息学等多学科理论和研究手段的综合性学科, 通过构建药物成分-靶点-疾病网络关系模型, 综合反映药物对疾病的作用机制, 这与中医整体论治观念及中药多成分、多靶点、多途径交互作用的特点相通。因此通过网络药理学分析中药复方作用机制有助于揭示中药复方科学内涵、发现药物靶标^[8-9]。

本研究采用网络药理学方法, 从益气扶正方组成物质出发, 探索益气扶正方对非小细胞肺癌作用的机制, 以

期为后续深入研究提供部分理论和实验基础。

1 材料

1.1 动物 4 周龄 SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠 30 只, 体重 (18 $\pm$ 2) g, 购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (苏) 2023-0009], 饲养于 SPF 级上海中医药大学附属市中医医院动物房中 [实验动物使用许可证号 SYXK (沪) 2020-0014]。本研究经上海市中医医院实验中心动物实验伦理与福利委员会批准 (伦理批号 2023024)。

1.2 细胞 小鼠 Lewis 肺癌细胞株由中国科学院细胞库提供。

1.3 试剂与药物 益气扶正方由人参 15 g、黄芪 30 g、茯苓 15 g、白术 15 g、陈皮 12 g 组成, 饮片由上海市万仕诚药业有限公司提供。用 10 倍量超纯水浸泡饮片 30 min, 大火煮沸后转文火再煮 30 min, 药渣加入 8 倍量水再次煎煮, 合并药液后过滤, 浓缩冷冻干燥得到粉末。以超纯水溶解

收稿日期: 2024-11-25

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82204842); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (22Y11921300); 上海市启明星计划扬帆专项项目 (22YF1445400); 上海医学创新发展基金会未来计划项目 (WLJH2021ZY-MZY040, WL-HBBD-2021004K, WL-YJXYS-2021003K)

作者简介: 宋利杰 (1999—), 女, 硕士, 从事中医药防治恶性肿瘤的研究。Tel: 18839638810, E-mail: 18839638810@163.com

* **通信作者:** 方志红 (1975—), 女, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医药阻抑恶性肿瘤的研究。Tel: 13818657026, E-mail: ffwf2001@126.com

粉末，制成生药量 4.496 g/mL 的药液，过滤后分装于离心管中，于 4 ℃ 冰箱备用。

糖酵解抑制剂 3-BP（货号 S5426），购自美国 Selleck 公司。DMEM 高糖培养基、胰酶、PBS 缓冲液购自江苏凯基生物技术股份有限公司；胎牛血清（FBS）购自以色列 Biological Industries 公司；BCA 蛋白检测试剂盒、蛋白酶磷酸酶抑制剂、山羊抗兔 IgG（货号 A0352）购自上海碧云天生物技术股份有限公司；乳酸含量检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所有限公司；ECL 超敏化学发光液购自上海天能科技有限公司；兔源 HK2 单克隆抗体（货号 DF6176）、兔抗 PI3K（货号 AF6241）、兔抗 p-PI3K（货号 AF3241）、兔抗 HIF1α（货号 AF1009）购自美国 Affinity 公司；兔源 PKM2 单克隆抗体（货号 15822-1-AP）、兔源 LDHA 单克隆抗体（货号 19987-1-AP）、鼠抗 β 肌动蛋白（β-actin）（货号 66009-1-Ig）、鼠抗 Akt（货号 60203-2-Ig）、鼠抗 p-Akt（货号 66444-1-Ig）、兔抗 INSR（货号 20433-1-AP）购自美国 Proteintech 公司；兔抗 AMPKα（货号 2532S）、兔抗 p-AMPKα（货号 2535S）、兔抗 mTOR（货号 2972S）、兔抗 p-mTOR（货号 2971S）购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

1.4 仪器 细胞培养箱、超净工作台购自 Thermo Fisher Scientific 公司；倒置显微镜购自德国 Leica 公司；酶标检测仪购自美国 BioTek 公司。

2 方法

2.1 网络药理学及分子对接

2.1.1 益气扶正方有效成分筛选 将人参、黄芪、白术、陈皮、茯苓作为关键词分别输入 TCMSP 数据库，选择“ingredients”，以口服生物利用度（oral bioavailability, OB）≥ 30%，类药性（drug-likeness, DL）≥ 0.18 为条件^[10]，筛选出益气扶正方活性成分。选择“related targets”，得到益气扶正方所有化学成分相对应的靶基因，使用 UniProt 数据库^[11]进行中药靶点基因注释转换。

2.1.2 肺癌疾病靶点获取 在 Gene Cards、OMIM、Pharm GKB、Drug Bank、TTD 数据库中以“lung cancer”为关键词进行检索，获得肺癌的疾病靶点，将多个数据库获取的靶点合并，删除重复项，获得相关疾病靶基因。

2.1.3 药物靶点与疾病靶点的标准化及共有靶点获取 使用 Venny2.1.0 在线平台，将益气扶正方药物靶点与肺癌疾病靶点进行映射取交集，获取交集基因。

2.1.4 药物有效成分-疾病靶点网络构建 将获取的活性成分与靶点导入 Cytoscape 3.10.1 软件，构建“中药复方-活性成分-作用靶点”相互作用网络，用于探究益气扶正方干预肺癌的药理学作用机制。

2.1.5 KEGG 通路富集分析 通过京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG）富集分析，获得中药调控疾病相关靶基因主要影响的代谢通路，进一步探讨益气扶正方干预肺癌的生物学过程及影响的信号通路。

2.1.6 分子对接 在 PubChem 数据库获取配体的 2D 结构，Chem3D 软件优化结构。在 TCMSP 数据库中获得其 3D 结构的 PDB 格式文件，运用 PyMOL 2.4 软件对蛋白结构进行预处理。根据蛋白原配体的位置确定分子对接的结合位点，以 OB>50%、DL>0.5 为筛选条件，使用 Autodock Vina 1.5.6 软件进行分子对接，PyMOL 2.4 软件将对接结果进行可视化展示。

2.2 实验验证

2.2.1 动物造模 收集状态良好的 Lewis 肺癌细胞，用 PBS 缓冲液将细胞密度调至 1×10⁷/mL，于小鼠右侧前肢背部皮下接种 0.1 mL 细胞悬液。5~7 d 后在皮下触及明显的肿瘤结节，即为造模成功。

2.2.2 分组及干预 将造模成功的小鼠随机分为模型组、中药组、3-BP 抑制剂组和中药+3-BP 抑制剂组，每组 6 只。模型组小鼠灌胃蒸馏水 0.1 mL，每天 2 次，同时腹腔注射生理盐水 0.1 mL，每天 1 次。中药组小鼠依据体表面积法^[12]换算给药剂量，灌胃给予 4.496 g/mL 益气扶正方药液 0.1 mL，每天 2 次，同时腹腔注射生理盐水 0.1 mL，每天 1 次。3-BP 抑制剂组小鼠灌胃蒸馏水 0.1 mL，每天 2 次，同时腹腔注射 5 mg/kg 3-BP 抑制剂 0.1 mL，每天 1 次。中药+3-BP 抑制剂组小鼠灌胃给予 4.496 g/mL 益气扶正方药液 0.1 mL，每天 2 次，同时腹腔注射 5 mg/kg 3-BP 抑制剂 0.1 mL，每天 1 次。给药 15 d 后，禁食 12 h，麻醉处死小鼠，各组小鼠取眼眶血，完整剥离瘤体，拍照，并测量瘤体大小和质量。

2.2.3 观察荷瘤小鼠瘤体及体质量变化 模型建立后，每隔 3 d，使用游标卡尺测量瘤体长径和短径，计算各组肿瘤体积，并称取小鼠体质量，连续 15 d。

2.2.4 检测荷瘤小鼠血清乳酸水平 收集各组小鼠全血，室温静置后离心，得到血清，严格按照试剂盒说明书步骤，在 530 nm 波长处检测吸光度，计算血清乳酸水平。

2.2.5 Western blot 法检测荷瘤小鼠预测靶蛋白及糖酵解相关蛋白表达 用含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 缓冲液裂解小鼠瘤体组织，提取蛋白，BCA 法检测蛋白含量，取 20 μg 蛋白进行变性，加入蛋白上样缓冲液后冷冻保存备用。制备聚丙烯酰胺凝胶，上样，电泳，湿转法转移至 PVDF 膜，快速封闭室温封闭 1 h，分别加入 mTOR、p-mTOR、PI3K、p-PI3K、HIF1α、INSR、AMPKα、p-AMPKα、HK2、PKM2、LDHA（1：1 000）和 Akt、p-Akt（1：5 000）抗体，4 ℃ 孵育过夜，次日加入二抗（1：1 000）室温孵育 1 h，使用 ECL 化学发光液显影，以 β-actin 为内参，通过 ImageJ 软件计算蛋白相对表达量。

2.2.6 统计学分析 通过 GraphPad Prism 8.0 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 *t* 检验，不符合正态分布的采用非参数秩和检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 网络药理学及分子对接可视化分析

3.1.1 活性成分及靶点筛选结果 共筛选得到 48 种有效成分，其中白术 4 种、陈皮 5 种、茯苓 6 种、黄芪 16 种、人参 17 种，去除重复后获得 45 种成分。

3.1.2 肺癌疾病靶点筛选结果 共获得肺癌相关靶点 21 182 个，见图 1。

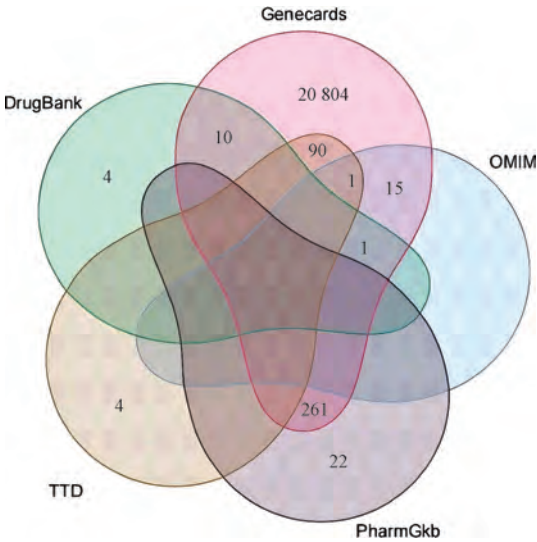


图 1 疾病基因筛选韦恩图

3.1.3 益气扶正方作用于肺癌的潜在靶点预测 获得共同靶点 221 个，即益气扶正方可能通过这 221 个靶点对疾病发挥作用，见图 2。

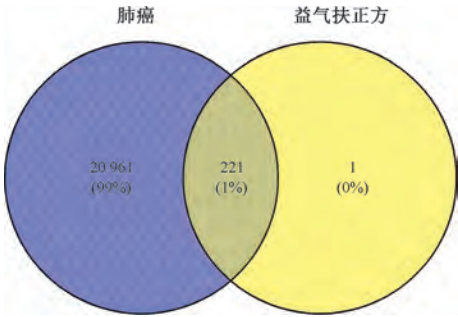


图 2 益气扶正方干预肺癌的潜在靶点韦恩图

3.1.4 “中药复方-活性成分-作用靶点”网络构建 “中药成分-靶点”网络图见图 3。图左侧为各中药的有效成分靶点，右侧则代表了疾病与药物共有的 221 个靶标，靶标越大则相关性越高。

3.1.5 KEGG 通路富集分析 结果显示，益气扶正方治疗肺癌的通路可能涉及 PI3K/Akt、HIF1 α 、AMPK/mTOR 等信号通路，这些通路网络共同作用于糖酵解，见图 4。提示，益气扶正方的有效成分可能通过影响糖酵解继而发挥抑制肺癌增殖的作用。

3.1.6 分子对接 将 KEGG 富集得到的 PI3K/Akt、HIF1 α 、AMPK/mTOR 通路的有效靶蛋白取交集，获得 Akt1 与 INSR 靶蛋白，见图 5。基于 TCSP 数据库复方预测的靶向蛋白数据集，得到 3 个靶点，分别为 MOL004328、MOL000422、MOL000098。得到 45 种成分的前 7 位核心靶

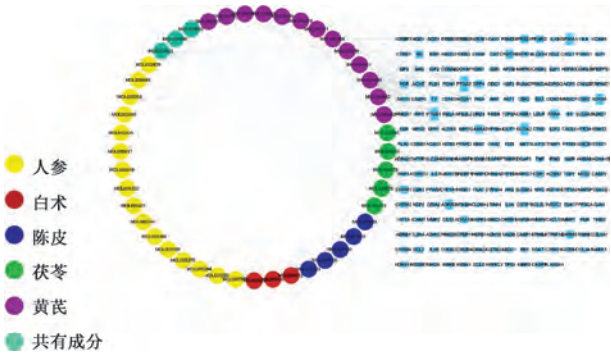


图 3 益气扶正方干预肺癌“药物-成分-靶点”网络图

点，分别为 MOL005815、MOL000433、MOL003648、MOL005828、MOL000787、MOL005384、MOL000211。结果显示，10 种有效成分在一定程度上可以结合目标靶点，见表 1，其中多种活性成分与胰岛素受体（INSR）的结合能较佳，见图 6。

表 1 核心活性成分与核心蛋白分子对接结果

成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)	
	Akt1	INSR
二氢川陈皮素	-5.8	-7.4
脂肪酸	-6.2	-8.0
蓝堇碱	-7.2	-9.6
高丽槐素	-6.6	-8.5
白桦脂酸	-6.6	-7.4
川陈皮素	-5.6	-7.3
苏齐内酯	-5.8	-7.8
槲皮素	-6.1	-7.8
山柰酚	-6.1	-7.9
柚皮素	-7.4	—

3.2 动物实验结果

3.2.1 益气扶正方对荷瘤小鼠肿瘤生长的影响 与模型组比较，各给药组荷瘤小鼠肿瘤质量、体积均减小 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，体质量逐渐增加，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见图 7。

3.2.2 益气扶正方对荷瘤小鼠血清乳酸水平的影响 与模型组比较，各给药组荷瘤小鼠血清乳酸水平均降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见图 8。

3.2.3 益气扶正方对荷瘤小鼠肿瘤组织关键通路靶点及糖酵解相关蛋白表达的影响 与模型组比较，益气扶正方组荷瘤小鼠肿瘤组织 p-mTOR/mTOR、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值及 INSR、HIF1 α 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，p-AMPK α /AMPK α 比值升高 ($P < 0.01$)，验证了网药预测的靶点，各给药组荷瘤小鼠肿瘤组织 HK2、PKM2、LDHA 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，表明益气扶正方可以影响相关信号通路抑制糖酵解相关蛋白的表达，见图 9~10。

4 讨论

肺癌的死亡率居高不下，严重威胁人类生命安全^[13]。近年来，分子靶向治疗、免疫检查点抑制剂和抗血管生成

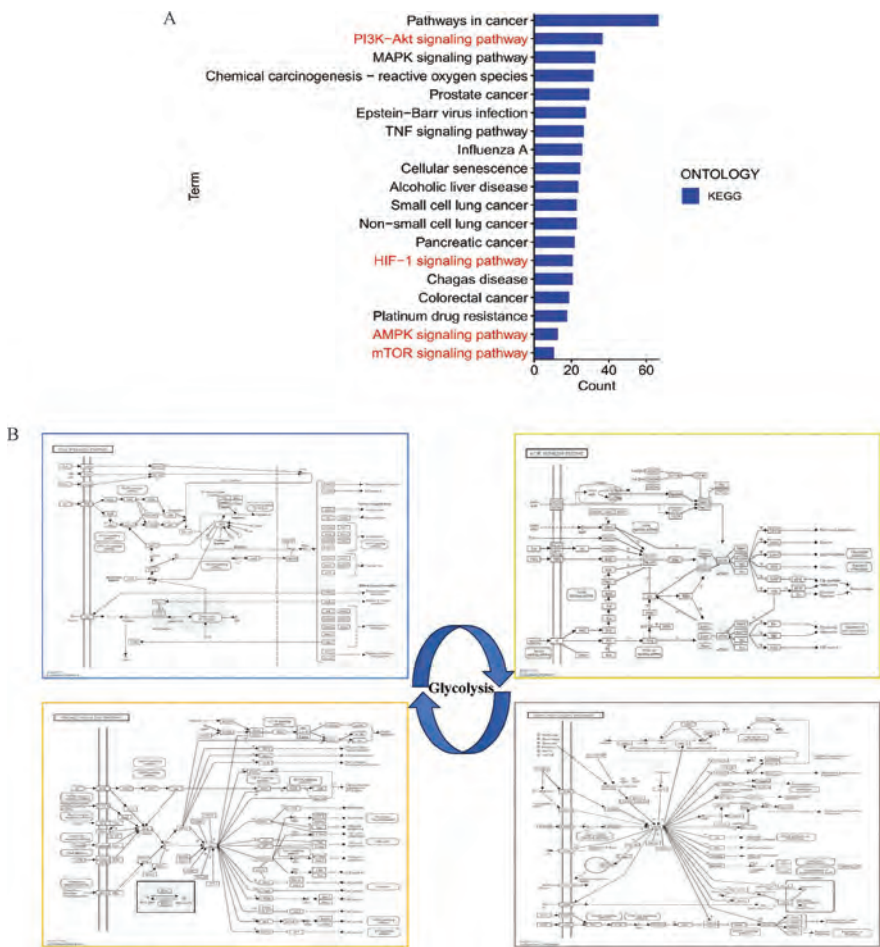


图 4 益气扶正方干预肺癌 KEGG 通路富集分析 (A) 及通路网络图 (B)

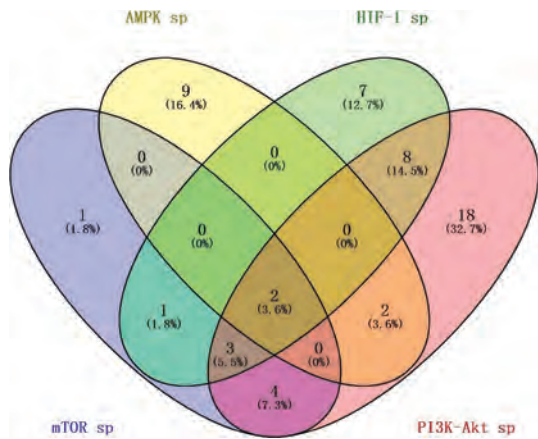


图 5 益气扶正方干预肺癌各信号通路相关的基因交集

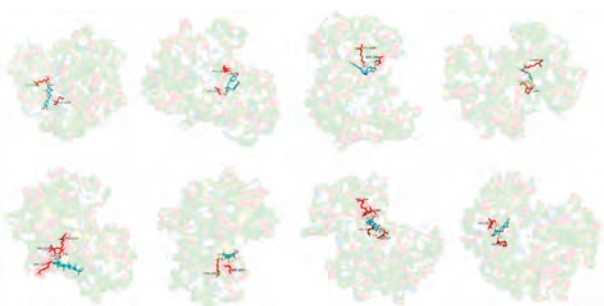
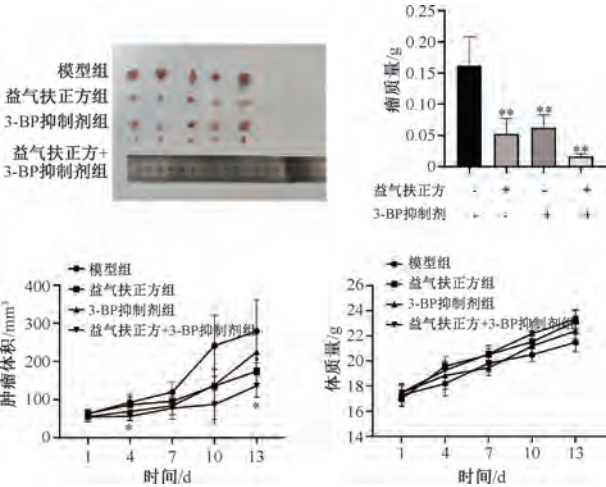


图 6 部分蛋白和活性成分的分子对接

剂等药物和疗法的应用改善了临床肺癌的疗效^[14]。中医认为肿瘤发生的根本在于正虚，基于《素问·通评虚实论》中“邪气盛则实，精气夺则虚”而提出的“扶正祛邪法”，是治疗肺癌的基本原则。课题组在“扶正治癌”学术思想的指导下，自拟益气扶正方，以经典方四君子汤为基础，加味黄芪、陈皮而成，去甘草之甘缓，合生黄芪增补气健脾之功，佐以陈皮理气助运，有“培土生金”之意。有文献报道加味四君子汤具有较好的体内抑瘤活性，能改善荷

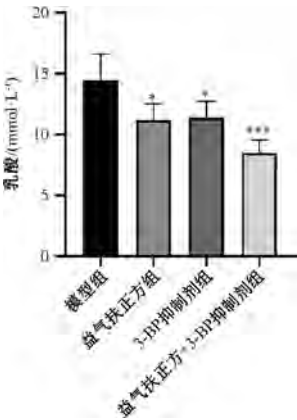
瘤小鼠的肝肾功能^[15]，方中具有健脾益气功效的几味中药均被证实有增强免疫、抗肿瘤的作用^[16-18]。课题组前期研究表明，益气扶正方能够抑制 C57BL/6 小鼠皮下移植瘤的生长^[19]，但具体作用机制尚未明确。

本研究通过网络药理学探析益气扶正方作用于肺癌的机制，KEGG 富集分析显示益气扶正方可能通过 PI3K/Akt、HIF1 α 、AMPK/mTOR 等通路发挥调控肺癌细胞增殖的作用。将筛选的核心靶点与活性成分进行分子对接，显示有较好的结合。结合文献调研发现，这些通路均作用于糖酵解相关酶或各种转录因子调控代谢过程^[20-21]。胰岛素受体 INSR 异常表达与肿瘤发生及不良预后均有密切关系^[22]。PI3K/Akt 途径是胰岛素信号转导的主要途径，与细胞凋亡



注：与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 7 益气扶正方对荷瘤小鼠肿瘤生长的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)



注：与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

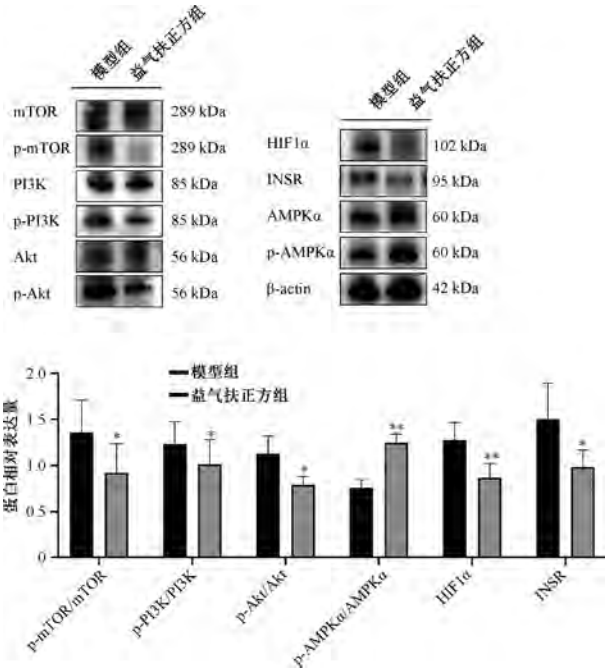
图 8 益气扶正方对荷瘤小鼠血清乳酸水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

和增殖相关^[23]，AMPK 是维持能量代谢稳态的重要分子，促进葡萄糖蛋白的转运，激活 AMPK 可抑制 mTOR 通路及下游的 HIF1 α ^[24-25]。综上所述，益气扶正方抑制肺癌增殖的机制可能与调控肿瘤细胞糖酵解有关。

能量代谢的异常改变是肿瘤细胞的主要特征之一，即使在氧气充足的条件下，肿瘤细胞仍偏向于低效产能的糖酵解途径，这就是著名的“Warburg 效应^[26]”。多项研究表明，肿瘤细胞糖酵解过程中产生的物质对恶性肿瘤生长和进展具有多重作用^[27-29]。本研究结果表明，益气扶正方可抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长，联合糖酵解抑制剂 3-BP 具有更好的抑瘤效果。

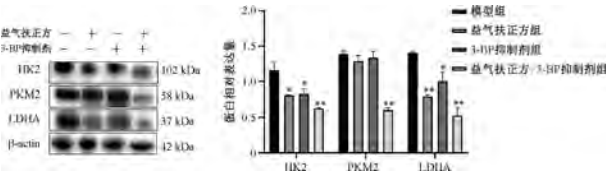
与模型组比较，中药干预后 INSR、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、HIF1 α 表达降低，而 p-AMPK 表达升高，为网络药理学的预测提供了实验支撑。中药与抑制剂均能降低糖酵解关键酶 HK2、PKM2、LDHA 表达，联合使用则可增加疗效，验证了中药抑制肺癌细胞增殖是抑制其糖酵解。

本研究利用网络药理学筛选出中药复方益气扶正方治疗肺癌的潜在作用机制，并通过体内实验验证了益气扶正



注：与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 9 益气扶正方对荷瘤小鼠肿瘤组织 p-mTOR/mTOR、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、INSR、HIF1 α 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)



注：与模型组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

图 10 益气扶正方对荷瘤小鼠肿瘤组织 HK2、PKM2、LDHA 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

方可降低血清乳酸水平和肿瘤组织中糖酵解相关蛋白表达起到抑制荷瘤小鼠肿瘤生长的作用。本研究为解释益气扶正方在治疗肺癌中的药理作用提供了一定的依据。未来可进一步完善相关细胞实验，深入探究其对相关信号通路的作用机制。

参考文献：

[1] Xie S M, Wu Z G, Qi Y, *et al.* The metastasizing mechanisms of lung cancer: Recent advances and therapeutic challenges[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111450.

[2] Cao M M, Chen W Q. Epidemiology of lung cancer in China[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(1): 3-7.

[3] Fendler W, Tomasik B, Atkins K, *et al.* The clinician's guide to radiotherapy complications[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2022, 132(1): 16190.

[4] Abreu D B, Cernadas J R. Management of adverse reactions induced by chemotherapy drugs[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2022, 22(4): 221-225.

[5]

王丹阳, 闫 斌, 田国庆. 近五年中医药治疗原发性支气管肺癌临床研究概况[J]. 中医杂志, 2021, 62 (18): 1643-1647.

[6]

Han Y, Wang H, Xu W R, *et al.* Chinese herbal medicine as maintenance therapy for improving the quality of life for advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Complement Ther Med*, 2016, 24: 81-89.

[7]

磨 炼, 慕晓艳, 李和根. 中药改善非小细胞肺癌患者 EGFR-TKIs 获得性耐药研究现状及其中医病机探析[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(4): 24-28.

[8]

陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.

[9]

世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.

[10]

Wan Y X, Xu L, Liu Z Y, *et al.* Utilising network pharmacology to explore the underlying mechanism of Wumei Pill in treating pancreatic neoplasms[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 158.

[11]

MacDougall A, Volynkin V, Saidi R, *et al.* UniRule: a unified rule resource for automatic annotation in the UniProt knowledgebase[J]. *Bioinformatics*, 2020, 36 (17): 4643-4648.

[12]

魏 伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1698.

[13]

辛 静, 蒋士卿, 张云慧, 等. 中医药治疗肺癌的用药规律[J]. 世界中医药, 2024, 19(9): 1316-1323.

[14]

Alexander M, Kim S Y, Cheng H Y. Update 2020: management of non-small cell lung cancer[J]. *Lung*, 2020, 198(6): 897-907.

[15]

陈莉媚, 金 彤, 宁春桃, 等. 加味四君子汤对 H22 肝癌小鼠的抑瘤作用和免疫功能的影响[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(2): 241-248.

[16]

谢 琦, 程雪梅, 胡芳弟, 等. 党参化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(8): 94-104.

[17]

中华人民共和国卫生部药政管理局, 中国药品生物制品检定所. 现代实用本草[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 248.

[18]

杨 镇. 肿瘤免疫学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998: 58-60.

[19]

李赛凯, 骆莹滨, 吴建春, 等. 益气扶正方对 Lewis 肺癌小鼠抑瘤作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35 (3): 569-572.

[20]

Li Z, Jiang Y, Liu J, *et al.* Exosomes from PYCR1 knockdown bone marrow mesenchymal stem inhibits aerobic glycolysis and the growth of bladder cancer cells *via* regulation of the EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(1): 84.

[21]

Wang Y Y, Zhou Y Q, Xie J X, *et al.* MAOA suppresses the growth of gastric cancer by interacting with NDRG1 and regulating the Warburg effect through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(5): 1429-1444.

[22]

Podmore L, Poloz Y, Iorio C, *et al.* Insulin receptor loss impairs mammary tumorigenesis in mice[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11): 113251.

[23]

普诺水. 不同剂量双酚 A 经 InsR/PI3K/AKT 信号通路影响大鼠肝脏糖代谢及 PHLDA3 干扰作用研究[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2024.

[24]

Li M Y, Zhu X L, Zhao B X, *et al.* Adrenomedullin alleviates the pyroptosis of Leydig cells by promoting autophagy *via* the ROS-AMPK-mTOR axis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 489.

[25]

Yang F, Qin Y, Wang Y Q, *et al.* Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome *via* AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (5): 1010-1019.

[26]

Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314.

[27]

El-Kenawi A, Gatenbee C, Robertson-Tessi M, *et al.* Acidity promotes tumour progression by altering macrophage phenotype in prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(7): 556-566.

[28]

Comandatore A, Franczak M, Smolenski R T, *et al.* Lactate dehydrogenase and its clinical significance in pancreatic and thoracic cancers[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (Pt 2): 93-100.

[29]

Meng Y M, Jiang X, Zhao X B, *et al.* Hexokinase 2-driven glycolysis in pericytes activates their contractility leading to tumor blood vessel abnormalities[J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 6011.