

基于网络药理学分析“黄芪—白术” 治疗肺癌的作用机制*

刘梓燊^{1,2}, 杨国旺¹

(1. 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010;
2. 首都医科大学, 北京 100069)

摘要: 通过网络药理学研究方法, 探索“黄芪—白术”治疗肺癌的可能作用机制。使用中药系统药理学分析平台 (TCMSP) 数据库查询“黄芪—白术”的活性成分, 运用 TCMSP 数据库对活性成分的靶点进行筛选, 并利用 Uniprot 数据库对靶点进行标准化命名。通过“TTD”数据库、“DisGeNET”数据库和“OMIM”数据库查询肺癌相关靶点。利用 Venn Diagram 得到“化合物—疾病”共同靶点。运用 STRING 数据库进行蛋白质互作网络 (PPI) 的构建。使用 R 语言进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。“黄芪—白术”药对共筛选得到活性成分 19 个, 潜在作用靶点 180 个。治疗肺癌的预测靶点 29 个, 主要涉及 AKT1、VEGFA、EGFR 等。GO 功能富集分析, 按照 $P < 0.05$ 进行筛选, 涉及生物过程 1 260 个, 细胞组分 12 个, 分子功能 32 个, 主要涉及活性氧代谢过程、类固醇激素反应、凋亡信号通路的调控、T 细胞活化等。KEGG 信号通路富集分析, 按照 $P < 0.05$ 进行筛选, 涉及信号通路 26 个, 主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、铂类耐药性、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、Rap1 信号通路、Ras 信号通路等。“黄芪—白术”通过调控信号通路、抗癌药物耐药性等发挥抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤转移等作用, 从而治疗肺癌。“黄芪—白术”在治疗肺癌的过程中涉及到多活性成分、多靶点及多信号通路。

关键词: 网络药理学; 肺癌; 黄芪—白术; 作用机制

中图分类号: R273 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2020) 05-0134-10

Mechanisms of “*Astragalus membranaceus* – *Atractylodes macrocephala* koidz” for the treatment of lung cancer based on network pharmacology

LIU Zishen^{1,2}, YANG Guowang¹

(1. Department of Oncology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China;
2. Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: The study aimed to explore the possible mechanism of “*Astragalus membranaceus* – *Atractylodes macrocephala* koidz” for the treatment of lung cancer through network pharmacology. The active ingredients of “*Astragalus membranaceus* – *Atractylodes macrocephala* koidz” were queried through the TCMSP database, the targets of the active ingredients were screened through the TCMSP database, and the targets were standardized and named through the Uniprot database. The lung cancer related targets were

* 收稿日期: 2020-04-26

基金项目: 国家“十三五”重大新药创制专项课题 (2019ZX09734001); 国家重点研发计划项目 (2018YFC1705101); 2019 年重大疑难疾病中西医临床协作能力建设项目 (肝癌)

作者简介: 刘梓燊 (1995 年生), 女; 研究方向: 中西医结合肿瘤; E-mail: liuzishen1001@163.com

通信作者: 杨国旺 (1969 年生), 男; 研究方向: 中西医结合肿瘤; E-mail: guowangyang@sina.com

queried through the “TTD” database, “DisGeNET” database and “OMIM” database. The “compound-disease” common targets were obtained using Venn Diagram, and the protein interaction network (PPI) was constructed using STRING database, and R language was used for GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis. “*Astragalus membranaceus*-*Atractylodes macrocephala* koidz” drugs were screened to obtain 19 active ingredients, 180 potential targets, 29 potential targets for the treatment of lung cancer, including AKT1, VEGFA, EDRF, etc. GO functional enrichment was analyzed and screened according to $P < 0.05$, which involved 1 260 biological processes, 12 cell groups, 32 molecular functions, such as reactive oxygen species metabolic process, response to steroid hormone, regulation of apoptotic signaling pathway, T cell activation, etc. KEGG signal pathway enrichment was analyzed and screened according to $P < 0.05$, involving 26 signal pathways, including PI3K-Akt signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, Platinum drug resistance, HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling pathway, Cellular senescence, Rap1 signaling pathway, Ras signaling pathway, etc. “*Astragalus membranaceus* - *Atractylodes macrocephala* koidz” plays a role in inhibiting tumor angiogenesis, inducing tumor cell apoptosis and inhibiting tumor metastasis by regulating signaling pathways and anti-cancer drug resistance, thereby treating lung cancer. “*Astragalus membranaceus*-*Atractylodes macrocephala* koidz” involves multiple active ingredients, multiple targets and multiple signaling pathways in the treatment of lung cancer.

Key words: network pharmacology; lung cancer; *Astragalus membranaceus* - *Atractylodes macrocephala* koidz; mechanism of action

肺癌是全球恶性肿瘤中最常见的一种,也是主要的致死癌种。据世界卫生组织国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)在2018年发布的GLOBOCAN 2018文章中显示,2018年全球肺癌新发病例占恶性肿瘤新发病例的11.6%,死亡数目占18.4%^[1]。中国卫生健康统计年鉴收录了三次中国恶性肿瘤死亡抽样回顾调查,结果显示肺癌的死亡率呈增长趋势,现已居首位^[2]。随着医学的发展和对疾病认识的深入,肺癌的治疗方法逐渐丰富,西医多采用手术、化疗、放疗、靶向、免疫等治疗方法,但患者预后欠佳,5年生存率低。中医药在恶性肿瘤的治疗中应用范围广,配合放化疗、靶向治疗、免疫治疗等,可以增强治疗效果、减轻毒副作用、提高患者生存质量、延长生存期等。

肿瘤患者的发病因素复杂,且疾病的发生发展需要一定的过程,“虚、瘀、毒”是其中重要的病因病机^[3],最后往往表现出虚实夹杂的症状。所以在治疗方面,不能单独针对实证应用祛邪的方法,还需兼顾扶正,针对患者的病情,祛邪与扶正并用,相得益彰,达到更好的治疗效果^[4]。《素问·评热病论》中记载:“邪之所凑,其气必虚”。另外,在《医宗必读》中记载“积之成也,正气不足而后邪气踞之。”肺癌患者病位在肺,且

久病伤气,导致肺气虚,往往会出现乏力、咳嗽、自汗等症状。肺气虚弱,“子盗母气”,导致脾气虚,出现纳差、大便溏等症状。故临床上常采用补肺益脾的方法治疗。一项关于原发性支气管肺癌中医证型与病理类型的相关性研究结果显示,肺癌患者以虚证多见,中医证型中比例最高为气虚证占22.1%、其次为气阴两虚证占17.5%^[5]。

我国现存最早的本草著作《神农本草经》中,将药物分为上、中、下三品,黄芪和白术被列为上品^[6]。黄芪归脾、肺经,具有补气固表、生津养血等功效。白术归脾胃经,具有健脾益气、止汗等功效,为“脾脏补气健脾第一要药。”白术在补脾气的同时,还能够“培土生金”,补益肺气。黄芪与白术相配伍,补益肺脾之气较单味药的力量更强,效果更好。一项基于关联规则探索中医药治疗晚期肺癌的辨证思路及用药规律的研究结果表明,使用频次居前三位的中药是黄芪、麦冬、白术^[7]。另有一项基于数据挖掘技术对肺癌的中医药治疗进行分析,结果显示在治疗肺癌的处方中,黄芪使用频率为91.67%,白术为84.37%^[8]。可见肺癌患者的处方中,黄芪、白术的应用广泛。但目前针对“黄芪-白术”在肺癌的防治作用机制方面缺乏深入研究。

针对中药多成分、多靶点、多途径的特点,

网络药理学研究与其高度适配。为预测“黄芪—白术”在治疗肺癌方面作用机制, 本篇文章通过网络药理学方法, 对“黄芪—白术”的有效成分、作用靶点、蛋白互作、生物通路、信号通路进行研究, 分析潜在的作用关系, 为其今后的研究提供参考和理论基础。

1 材料和方法

1.1 化学成分及化合物靶点的筛选

通过 Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) 平台 (<http://tcmsp.com/tcmsp.php>), 检索黄芪、白术的全部化学成分, 并通过调整药代动力学参数 (ADME) 对化学成分进行筛选获得活性成分, 相关参数设置为: 口服利用度 (oral bioavailability, OB) ≥ 30 , 药物相似性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 。通过 ADME 筛选后得到药物活性成分, 并基于 TCMSP 数据库筛选出活性成分的潜在作用靶点, 通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对潜在作用靶点进行筛选和标准化命名, 筛选条件为 “reviewed” “homo sapiens”, 标准化命名为基因名称。

1.2 疾病相关基因的筛选

以“肺癌”为关键词分别在“TTD”数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 和“OMIM”数据库 (<https://www.omim.org/>) 进行检索, 查找肺癌相关基因, 并删除重复靶点。

1.3 成分靶点和疾病靶点的共同靶点的获取

使用 R 语言 VennDiagram 扩展包, 对 1.1 的成分潜在靶点与 1.2 的疾病靶点取交集得到共同靶点, 并绘制 Venn 图。

1.4 靶蛋白相互作用网络的构建

通过 STRING (Version 11.0) 数据库 (<https://string-db.org/>), 对 1.3 获得的共同靶点进行分析, 设置蛋白种类为 “homo sapiens”, 获取靶蛋白相互作用数据, 使用 Cytoscape3. 7. 2 软件对结果可视化。

1.5 GO 生物过程富集分析与 KEGG 通路富集分析

利用 R 软件 3. 6. 3 中的 Bioconductor 相关数据包 (<http://www.bioconductor.org/>) 对 1.4 获得的靶蛋白进行 GO 生物过程富集分析和 KEGG 通路富集分析, 设置 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 输出结果并绘制气泡图。

2 结果

2.1 “黄芪—白术”化学成分及潜在靶点

通过“TCMSP”数据库共挖掘“黄芪—白术”中的全部化学成分, 其中黄芪 87 个, 白术 55 个。通过调整 ADME 参数 (OB ≥ 30 , DL ≥ 0.18), 以及对靶点进行 Uniprot 筛选和标准化命名并去重后, 共筛选出活性成分共 19 个 (见表 1), 潜在作用靶点 180 个 (见图 1)。图中蓝色节点为黄芪和白术, 绿色节点为“黄芪—白术”的活性成分, 橙色节点为“黄芪—白术”活性成分的潜在靶点, 橙色的颜色越深, 表明其度值越大, 378 条边代表活性成分与潜在靶点的相互作用关系。

2.2 疾病相关基因的筛选

以“肺癌”为关键词分别在“TTD”数据库、“DisGeNET”数据库和“OMIM”数据库进行检索, 查找肺癌相关基因, 删除重复数据后剩余 650 个疾病相关靶点。

2.3 成分靶点和疾病靶点的共同靶点的获取

通过 R 语言 Venn Diagram, 对 180 个成分潜在靶点与 650 个疾病靶点取交集, 得到 29 个共同靶点, 这 29 个共同靶点视为“黄芪—白术”治疗肺癌的预测靶点 (见图 2)。

2.4 靶蛋白相互作用网络的构建

将“2.3”下得到的 29 个交集靶点导入 STRING (Version 11.0) 数据库中进行分析, 利用 Cytoscape3. 7. 2 软件对所获取的靶蛋白相互作用数据进行 PPI 网络构建 (见图 3)。共有 29 个靶蛋白发生相互作用, 靶点的 degree 值越大则形状越大, 代表靶蛋白之间互相作用的边共 187 条。在该蛋白质互作网络中平均度值为 12.9, 度值大于平均度值的靶点共 12 个, 将其从大到小排列, 依次为: AKT1、VEGFA、EGFR、ESR1、CCND1、IL6、PTGS2、ERBB2、CASP8、IL1B、CDKN1A、KDR, 表明其在互作网络中具有重要作用, 可作为“黄芪—白术”药对治疗肺癌的重要预测靶点。

2.5 GO 功能富集分析及 KEGG 信号通路富集分析

将 29 个预测靶点基因提交至 R 软件 Bioconductor 数据库进行 GO 功能富集分析, 按照 $P < 0.05$ 进行筛选, 其中涉及生物过程 1260 个 (见图 4), 细胞组分 12 个 (见图 5), 分子功能 32 个 (见图 6)。从生物过程富集分析中, 主要涉及活性氧代谢过程、多细胞生物稳态、不同营养水平应答反应、外部刺激下的细胞应答、类固醇激素反应、凋亡信号通路的调控、上皮细胞增殖、氧化应激反应、

表1 “黄芪-白术”筛选出的活性成分

Table 1 The active ingredients of " *Astragalus membranaceus* - *Atractylodes macrocephala* koidz "

药物	分子编号	名称	OB/%	DL	Degree
黄芪	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28	137
黄芪	MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24	52
黄芪	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.3	33
黄芪	MOL000392	Formononetin	69.67	0.21	29
黄芪	MOL000354	Isorhamnetin	49.6	0.31	25
黄芪	MOL000371	3, 9-di-O-methylisolin	53.74	0.48	20
黄芪	MOL000380	(6aR, 11aR) -9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H-benzofurano [3, 2-c] chromen-3-ol	64.26	0.42	19
黄芪	MOL000296	Hederagenin	36.91	0.75	17
黄芪	MOL000417	Calycosin	47.75	0.24	16
白术	MOL000049	3 β -acetoxyatractylone	54.07	0.22	13
黄芪	MOL000239	Jaranol	50.83	0.29	10
黄芪	MOL000387	Bifendate	31.1	0.67	5
白术	MOL000072	8 β -ethoxy atractylenolide III	35.95	0.21	5
黄芪	MOL000442	1, 7-Dihydroxy-3, 9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48	4
黄芪/白术	MOL000033	(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-dimethyl-17-[(2R, 5S) -5-propan-2-yloctan-2-yl] -2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-cyclopenta [a] phenanthren-3-ol	36.23	0.78	4
黄芪	MOL000379	9, 10-dimethoxypterocarpan-3-O- β -D-glucoside	36.74	0.92	3
黄芪	MOL000211	Mairin	55.38	0.78	2
黄芪	MOL000433	Folic acid	68.96	0.71	2
白术	MOL000022	14-acetyl-12-senecioid-2E, 8Z, 10E-atractylentriol	63.37	0.3	2

T细胞活化等。从细胞组分富集分析中, 靶点主要集中在膜筏、膜微结构域、膜区、囊腔、核染色质等。从分子功能富集分析中, 主要为蛋白磷酸酶结合、磷酸酶结合、抗氧化活性、泛素连接酶结合、泛素样连接酶结合、跨膜受体酪氨酸激酶活性、跨膜受体激酶活性、整合素结合、酪氨酸激酶活性、生长因子受体结合等。

将29个靶蛋白基因提交至R软件Bioconductor数据库进行KEGG信号通路富集分析, 按照 $P < 0.05$ 进行筛选, 其中涉及信号通路26个(见图7)。在信号通路富集分析, 主要涉及PI3K-Akt信号通路、粘着斑、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性、内分泌抵抗、铂类耐药性、HIF-1信号通路、MAPK信号通路、细胞衰老、Rap1信号通路、Ras信号通路等。

3 讨论

根据研究结果进行分析, “黄芪-白术”药对口中口服利用度最高的是黄芪中的活性成分MOL000378 7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇, 为74.69%, 另外黄芪成分中的MOL000392 芒柄花黄素、MOL000433 叶酸、MOL000380 (6aR, 11aR) -9, 10-二甲氧基-6a, 11a-二氢-6H-苯并呋喃 [3, 2-c] 铬-3-醇以及白术中的活性成分MOL000022 14-乙酰基-12-千里香酰-2E, 8Z, 10E-白术三醇的口服利用度排名前五, 由此推测这些成分在口服“黄芪-白术”时起到重要的药理学作用。

对“药对-化合物-靶点”网络模型进行分析, 度值大于等于10的靶点有11个, 占57.9%, 从高到低依次为: 槲皮素、山奈酚、7-O-甲基-异

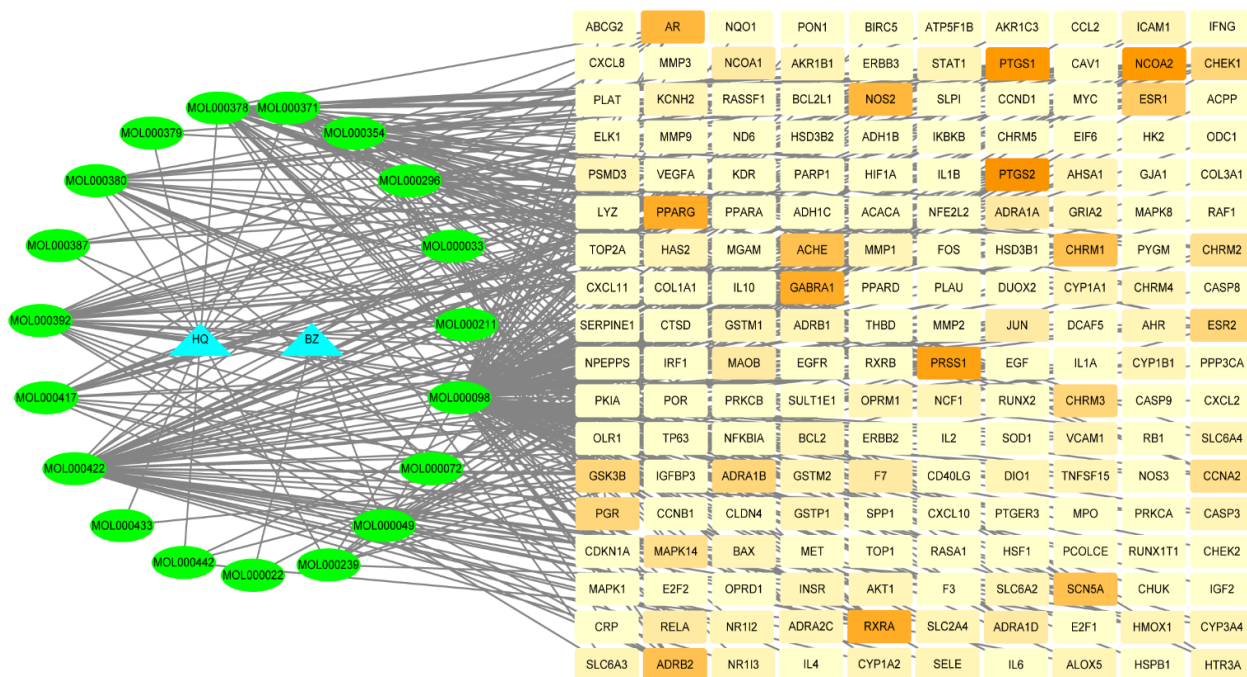


图1 “药对—化合物—靶点”的网络模型

Fig. 1 Network model of "drug pair-compound-target"

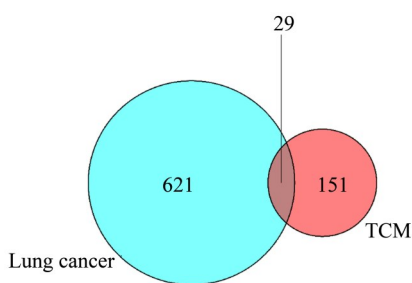


图2 “黄芪—白术”药对成分潜在靶点与肺癌疾病靶点 Venn 图

Fig. 2 Venn diagram of “*Astragalus membranaceus* - *Atractylodes macrocephala koidzi*” drug pair potential targets and lung cancer disease targets

微凸剑叶莎醇、芒柄花黄素、异鼠李素、3, 9-di-O-methylnisolin、(6aR, 11aR) -9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H-benzofurano [3, 2-c] chromen-3-ol、常春藤皂苷元、毛蕊异黄酮、3β-乙酰氧基苍术酮、熊竹素。其中度值最高的是槲皮素，为137，说明其能与137个靶点发生相互作用。槲皮素对多种恶性肿瘤^[9-11]的增殖有抑制作用。一项研究证实，槲皮素可诱导降低MMP-9的活性，对NSCLC A549的凋亡起到了重要作用^[12]。山奈酚具有抗癌作用，有研究证实，山奈酚能抑制NSCLC A549细胞侵袭和迁移能力^[13]。另有研究

证实，山奈酚能够抑制SCLC H446细胞的增殖，并诱导细胞的凋亡^[14]。相关研究证实，芒柄花黄素对NSCLC A549细胞有抑制其增殖和诱导凋亡的作用^[15]。相关研究证实，异鼠李素在体外和体内试验均有抗肿瘤增殖的作用，其作用机制与诱导的细胞凋亡有关^[16]。毛蕊异黄酮是《中国药典》里记载的黄芪含量测定成分，相关研究证实，毛蕊异黄酮可抑制肺癌细胞A549细胞的增殖与转移^[17]。除此之外，黄芪甲苷也是黄芪含量测定成分，本次因口服利用度、药物相似性小于筛选标准，故在筛选时排除，但是相关研究结果证实，黄芪甲苷也具有抗肿瘤作用^[18]。白术活性成分中，靶点度值最高为3β-乙酰氧基苍术酮，度值为13，其次为8-β-乙氧基白术内酯Ⅲ，度值为5，以及白术活性成分中口服利用度63.37%的14-乙酰基-12-千里香酰-2E, 8Z, 10E-白术三醇，都属于白术挥发油成分，相关研究证实，白术挥发油成分在抗肿瘤方面有一定的效果^[19]。另外，在180个预测靶点中，有70个靶点与至少2个及以上的化合物相关，占38.9%。推测“黄芪—白术”药对发挥着复杂的成分及靶点作用。

通过分析靶蛋白相互作用网络，度值大于平均度值的靶点共12个，从大到小前3位为：AKT1、VEGFA、EGFR。AKT被认为是一种癌基因，

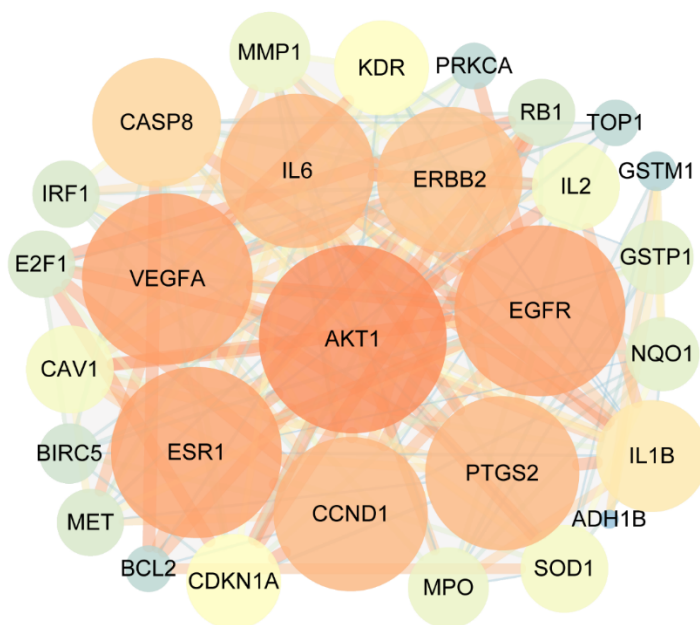


图 3 靶蛋白蛋白互作网络模型 (PPI)

Fig. 3 PPI network of target proteins

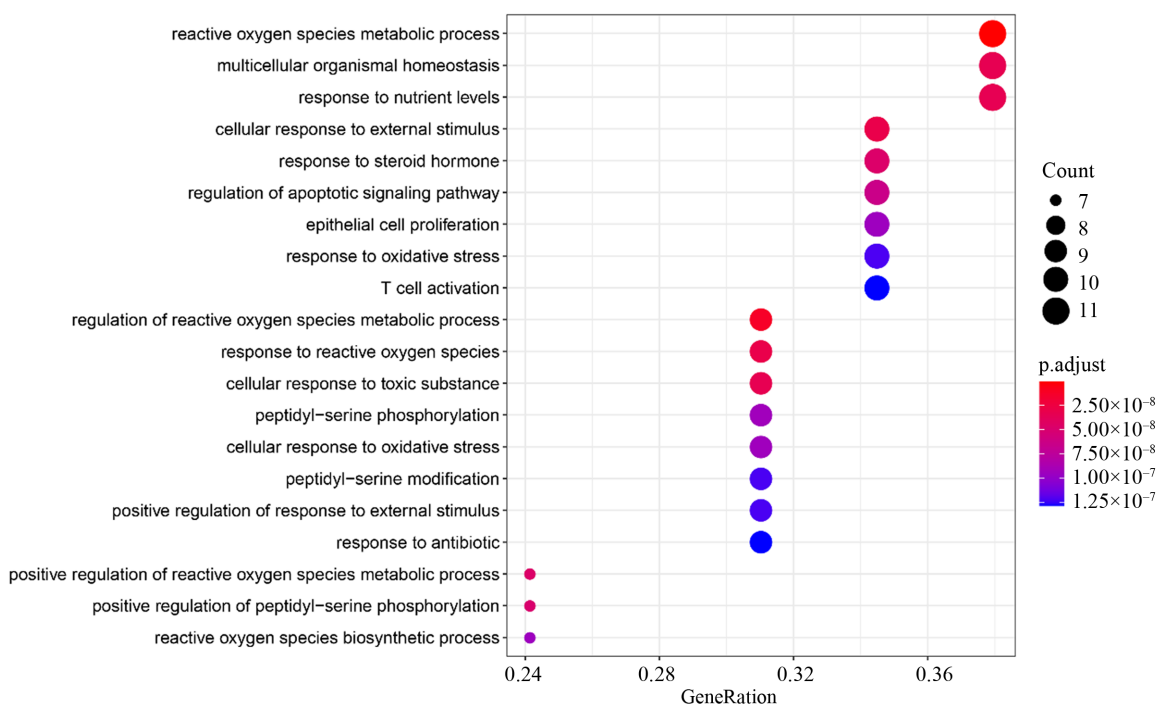


图 4 “黄芪-白术” 预测靶点基因生物过程富集分析 Top20

Fig. 4 Enrichment analysis of biological processes of predicted target genes of “*Astragalus membranaceus* – *Atractylodes macrocephala* koidz” Top20

AKT1 是 AKT 的重要亚型, 相关研究表明, AKT1 在 NSCLC 中表达上调^[20]。相关临床研究结果证明, AKT1 在 NSCLC 发生过程中起促癌作用^[21]。Folkman^[22] 提出“肿瘤生长和转移依赖于新生血管生成”, 为抗肿瘤血管生成药物提供了理论基础。VEGF 是常见的血管生成刺激因子, 血管内皮生长

因子 A (VEGFA) 是 VEGF 中的一种。相关研究结果显示, NSCLC 患者癌组织 VEGFA 阳性率高于癌旁组织^[23]。VEGFA 与血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 中的 VEGFR2 (又称 KDR) 参与调控血管生成, 其主要是通过通过对 ERK、PI3K/Akt 等通路的调控, 从而诱导血管内皮细胞增殖^[24]。目前针

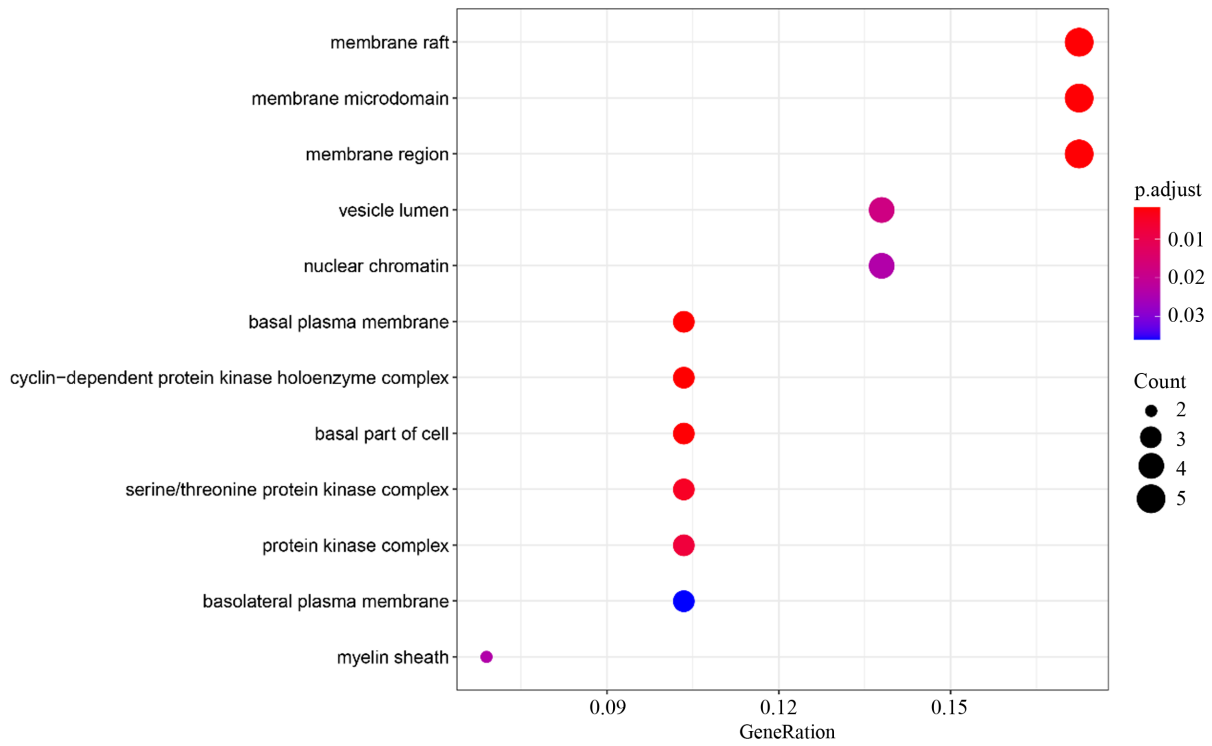


图5 “黄芪-白术” 预测靶点基因细胞组分富集分析

Fig. 5 Enrichment analysis of cellular component of predicted target genes of “*Astragalus membranaceus* – *Atractylodes macrocephala* koidz ”

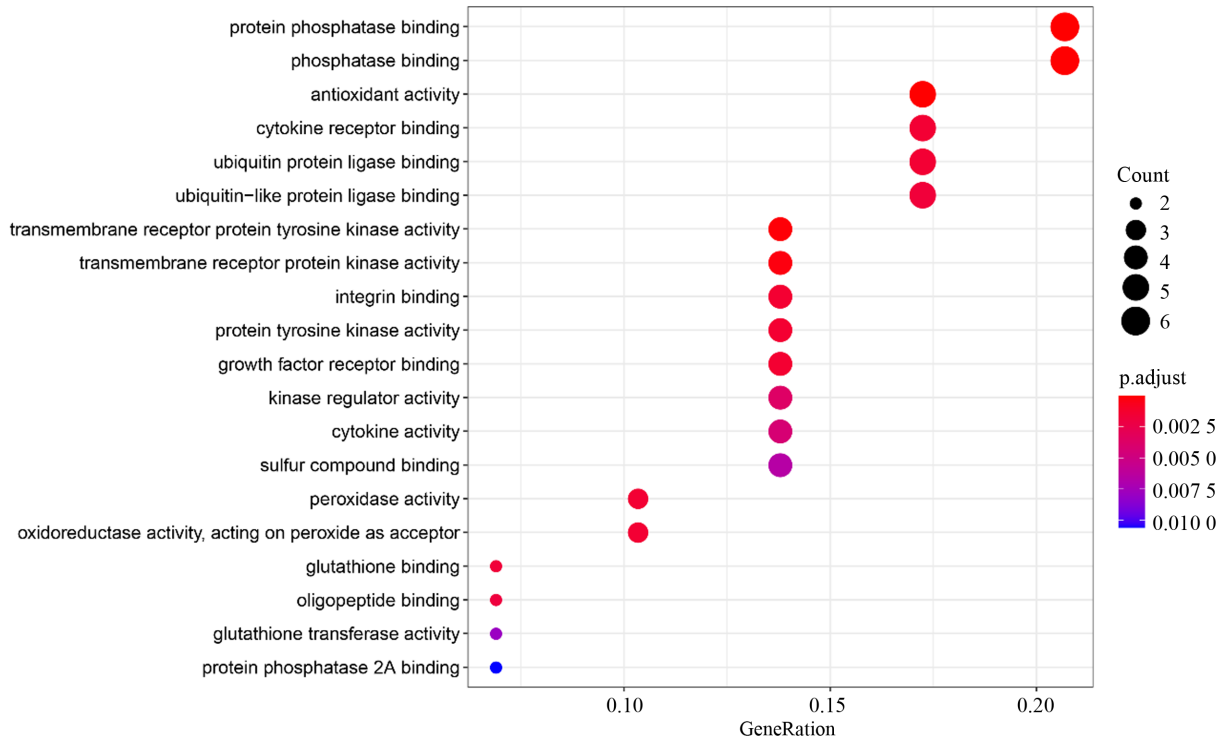


图6 “黄芪-白术” 预测靶点基因分子功能富集分析Top20

Fig. 6 Enrichment analysis of molecular function of predicted target genes of “*Astragalus membranaceus* – *Atractylodes macrocephala* koidz ” Top20

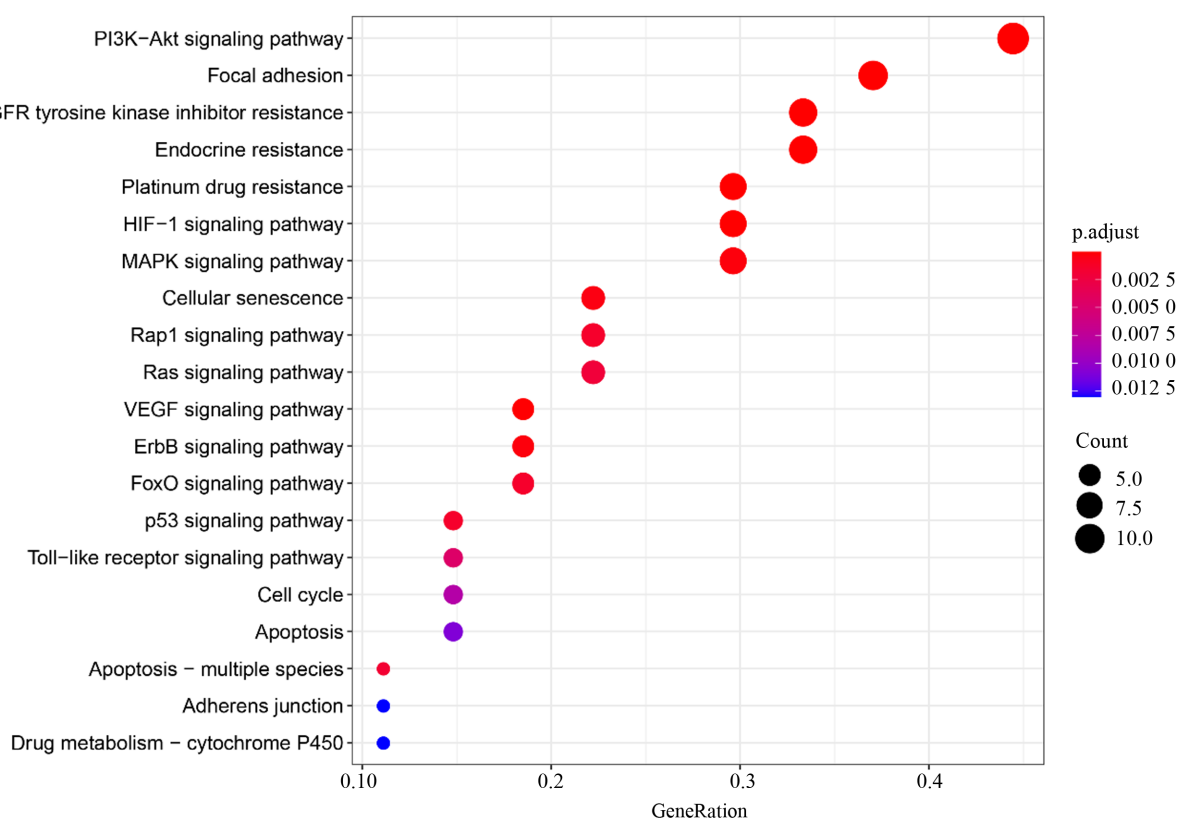


图7 “黄芪-白术”预测靶点基因信号通路富集分析Top20

Fig. 7 Enrichment analysis of KEGG pathway of predicted target genes of “*Astragalus membranaceus* - *Atractylodes macrocephala koidz*” Top20

对抗血管生成药物有大量的研究, 比如临床常用药贝伐单抗可与VEGFA结合, 从而减少VEGFA与受体结合, 达到抑制血管生长的目的^[25]。EGFR是上皮生长因子(EGF)细胞增殖和信号传导的受体。研究表明, 在许多实体肿瘤中存在EGFR的高表达或异常表达^[26]。异常活化的EGFR信号通路与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、细胞凋亡的抑制、血管生成均有关联。目前临床已有多种针对EGFR及其相关信号通路的靶向药物, 但其耐药性, 仍是目前需要解决的问题。

通过生物功能富集分析, 发现靶点参与了多项生物过程, 其中活性氧(ROS)代谢功能涉及11个靶点, 度值最高。ROS的积累易导致基因突变, 从而增加细胞癌变的风险, 考虑与其破坏DNA、蛋白质等有关系^[27]。部分学者认为适度增高的ROS与肿瘤的发生和发展有着密切联系, 包括参与肿瘤活化的初始阶段、参与多阶段的致癌过程、促进肿瘤细胞的恶性增殖、参与肿瘤的侵袭和转移^[28-29]。与此同时, 相关研究证明高浓度的ROS能够做到阻滞细胞周期、诱导细胞的凋亡和坏死^[30]。在临床治疗方面, 部分化疗药物通过

产生大量的ROS杀伤肿瘤细胞, 以达到治疗目的。综上, ROS代谢功能的增高程度, 对于肿瘤的发生发展有不同的结局, 所以针对ROS的调控在肿瘤治疗方面非常关键。

在KEGG信号通路富集分析中发现, “黄芪-白术”药对涉及多种信号通路, 其中PI3K-Akt信号通路在肿瘤的发生发展过程中起到重要作用, PI3K/AKT信号通路与促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进肿瘤血管生成、促进肿瘤转移、化疗耐药性等有关^[31]。另还有研究证实, 通过抑制PI3K/Akt信号通路, 能有效地逆转肺癌细胞对于顺铂的耐药^[32]。为肿瘤治疗提供了新的思路, 针对PI3K/AKT信号通路的抑制剂是近年的研究热点。有研究表明, EGFR在肺癌、胃癌、结肠癌等肿瘤中, 存在过表达的现象。EGFR的过表达会促进肿瘤的生成、肿瘤血管的生成, 以及肿瘤的转移。EGFR酪氨酸激酶抑制剂的靶向药物, 为肿瘤的治疗提供了新的方向, 但靶向治疗在取得治疗效果的同时, 仍需面临继发性耐药的问题。针对晚期NSCLC存在EGFR基因突变的患者, 第一、二代EGFR酪氨酸激酶抑制剂在治疗6至13个月时出现

继发性耐药, 第三代则在治疗 9 至 3 个月时出现继发性耐药^[33]。延缓继发性耐药的时间, 与患者的生存时间紧密相关。

通过网络药理学的预测分析, “黄芪—白术”药对在治疗肺癌的过程中涉及多活性成分、多靶

点和多信号通路, 为今后的研究提供了参考和思路, 但网络药理学的预测分析仍存在不足, 比如未涉及到用药剂量、用药时间、用药剂型、药物相互作用等, 针对此方面的问题, 还有待相关研究的进一步证实。

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 Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴 2018 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 271-272.
- [3] 梁姗姗, 张玉, 张青. 郁仁存治疗非小细胞肺癌经验 [J]. 中医学报, 2018, 33(2):200-203.
LIANG S S, ZHANG Y, ZHANG Q. Professor Yu Ren-qun's experience in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Acta Chinese Medicine, 2018, 33(2): 200-203.
- [4] 容志航. 北京市名老中医治疗肺癌的经验总结与临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
RONG Z H. The experience summary and clinical research of the eminent and experience Chinese Medicine Practitioners in Beijing in treating lung cancer[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2013.
- [5] 杜秀婷, 刘鹏, 刘柏, 等. 原发性支气管肺癌中医证型与病理类型的相关性研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(24):18-21+25.
DU X T, LIU P, LIU B, et al. Correlation Study on histopathologic types and traditional Chinese Medicine syndromes in primary lung cancer [J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2019, 25(24):18-21+25.
- [6] 周萍, 周滢. 黄芪与白术的配伍机制及临床应用浅析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17):261-263.
ZHOU P, ZHOU Y. Analysis of compatible mechanism of *Astragalus membranaceus* and *Atractylodes macrocephala* and clinical application [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(17): 261-263.
- [7] 吴璐璐, 王佳春, 袁昌劲. 基于关联规则的晚期肺癌中医用药规律分析[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(3):494-498.
WU L L, WANG J C, YUAN C J. Analysis on the regularity of traditional Chinese Medicine for advanced lung cancer based on association rules [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2019, 9(3):494-498.
- [8] 周伟鹤. 基于数据挖掘技术肺癌中医药治疗用药特点、规律总结及实验验证[D]. 济南: 山东大学, 2018.
ZHOU W H. The treatment characteristics, summarize the rule and the experimental verification of traditional Chinese medicine based on data mining technology in lung cancer[D]. Jinan: Shandong University, 2018.
- [9] LEI C S, HOU Y C, PAI M H, et al. Effects of quercetin combined with anticancer drugs on metastasis-associated factors of gastric cancer cells: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. Journal of nutritional biochemistry, 2018, 51: 105-113.
- [10] LI H, TAN L, ZHANG J W, et al. Quercetin is the Active Component of Yang-Yin-Qing-Fei-Tang to Induce Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. American Journal of Chinese Medicine, 2019, 47(4): 879-893.
- [11] WU L W, LI J J, LIU T, et al. Quercetin shows anti-tumor effect in hepatocellular carcinoma LM3 cells by abrogating JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Cancer Medicine, 2019, 8(10):4806-4820.
- [12] 赵欣, 张健. 槲皮素抑制肺癌肿瘤细胞的生长和转移的机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(6): 592-597.
ZHAO X, ZHANG J. Mechanisms for quercetin in prevention of lung cancer cell growth and metastasis [J]. Journal of Central South University (Medical Science), 2015, 40(6):592-597.
- [13] 张敬, 史晓宇, 孟玮, 等. 山奈酚通过下调 ERR α 抑制非小细胞肺癌 A549 细胞的侵袭和迁移[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(12):1230-1236.
ZHANG J, SHI X Y, MENG W, et al. Kaempferol inhibits invasion and migration of non-small cell lung cancer A549 cells by down-regulating ERR α expression [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2018, 25(12): 1230-1236.
- [14] 仇炜, 赵娟, 吕雨虹, 等. 山奈酚诱导人小细胞肺癌 H446 细胞凋亡及机制[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(10):1422-1425.
QIU W, ZHAO J, LYU Y H, et al. Kaempferol-induced apoptosis in human small cell lung cancer H446 cells [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2011, 27(10): 1422-1425.
- [15] 李爱明, 赵惠民, 揭俊卿. 芒柄花黄素对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖及上皮间质转化的抑制作用[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(6):481-486.
LI A M, ZHAO H M, JIE J Q. Inhibitory effect of for-

- mononetin on proliferation and epithelial mesenchymal transition of non-small cell lung cancer A549 cells[J]. Chinese Clinical Oncology, 2015, 20(6):481-486.
- [16] LI Q, REN F Q, YANG C L, et al. Anti-proliferation effects of isorhamnetin on lung cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(7):3035-3042.
- [17] 周立霞,关洪全,马贤德,等. 毛蕊异黄酮对肺腺癌细胞增殖和迁移功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7):1474-1477+1567.
- ZHOU L X, GUAN H Q, MA X D, et al. Calycosin inhibits biological function of lung cancer cells[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 46(7):1474-1477+1567.
- [18] 张乔,张琦,李静. 黄芪甲苷抗肿瘤作用研究进展[J]. 中医药信息, 2019, 36(1):129-132.
- ZHANG Q, ZHANG Q, LI J. Anti-tumor effects of astragaloside IV: Research progress study [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2019, 36(1):129-132.
- [19] 陈晓萍,张长林. 白术不同化学成分的药理作用研究概况[J]. 中医药信息, 2011, 28(2):124-126.
- CHEN X P, ZHANG C L. Pharmacological effects profiles of different chemical composition of Atractylodes [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2011, 28(2):124-126.
- [20] YOO J K, JUNG H Y, LEE J M, et al. The novel mi R-9500 regulates the proliferation and migration of human lung cancer cells by targeting AKT1 [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(7):1150-1159.
- [21] 王嘉,吕艳超,许浩然,等. 非小细胞肺癌组织中 AKT1、PDCD4 蛋白表达变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(6):16-18.
- WANG J, LYU Y C, XU H R, et al. Expression changes of AKT1 and PDCD4 in non-small-cell lung cancer tissues and the significance [J]. Shandong Medical Journal, 2016, 56(6):16-18.
- [22] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. [J]. Pubmed, 1971, 285(21):1182-1186.
- [23] 赵伟,马英,孔申嘉,等. FGF2、VEGFA 表达水平与非小细胞肺癌转移的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(1):34-37.
- ZHAO W, MA Y, KONG S J, et al. Correlations between expressions of FGF2 and VEGFA with metastasis of non-small-cell lung carcinoma [J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2020, 32(1):34-37.
- [24] 董宏超,翟校枫. VEGFA-VEGFR2 相关信号蛋白作用机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(9):2231-2233.
- DONG H C, ZHAI X F. The research progress on the mechanism of tumor angiogenesis-related signal proteins [J]. Journal of Modern Oncology, 2014, 22(9):2231-2233.
- [25] 杨婧如,毕明宏. 非小细胞肺癌抗血管生成治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1):165-171.
- YANG J R, BI M H. Recent development of anti-angiogenic therapy in non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(1):165-171.
- [26] 谢一利,楼丽广. 表皮生长因子受体信号通路及其靶向肿瘤治疗[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 2005(5):361-364.
- XIE Y L, LOU L G. The epidermal growth factor receptor signal path and targeted cancer treatment [J]. Foreign Medical Sciences -Cancer Section, 2005(5):361-364.
- [27] 张伊,杨林,魏立彬. ROS-AMPK 信号通路在肿瘤发生发展中的关系[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(99):45-47+49.
- ZHANG Y, YANG L, WEI L B. The role of Ros-ampk signaling pathway in tumorigenesis and development [J]. World Latest Medicine Information, 2019, 19(99):45-47+49.
- [28] CHIO I I C, TUVESON D A. ROS in cancer: the burning question [J]. Trends in Molecular Edicine, 2017, 23(5):411-429.
- [29] PARK J H, KIM T Y, JONG H S, et al. Gastric epithelial reactive oxygen species prevent normoxic degradation of hypoxia-inducible factor- α in gastric cancer cells [J]. Clinical Cancer Research, 2003, 9(1):433-440.
- [30] OBZEN T. Oxidative stress and apoptosis: Impact on cancer therapy [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007, 96(9):2181-2196.
- [31] 黄锐,陈琦. PI3K/Akt 信号转导通路对肿瘤的影响 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(19):3324-3327.
- HUANG R, CHEN Q. Effect of PI3K/Akt signal transduction pathway on tumor [J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2016, 29(19):3324-3327.
- [32] 张雅雅. 通过调控 PI3K/Akt 信号通路增强人肺癌顺铂耐药细胞对顺铂敏感性的研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2016.
- ZHANG Y Y. Reversal of cisplatin resistance by inhibiting PI3K/Akt signal pathway in human lung cancer cells [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2016.
- [33] 王丽萍. 非小细胞肺癌的靶向和免疫治疗进展[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(2):176-182.
- WANG L P. Advances in targeted therapy and immunotherapy of non-small cell lung cancer [J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences), 2020, 55(2):176-182.

(责任编辑 张冰)