

国医大师张震舒调气机治疗对 II、III 期肺癌患者预后影响的回顾性队列研究

A retrospective cohort study on the influence of TCM master ZHANG Zhen's regulating Qi therapy on the prognosis of patients with lung cancer in stage II and III

晏玉武 林德潮 许炜望 马燕妮 魏玖月 武彦琴 易小玲*
(昆明市中医医院, 云南 昆明, 650500)

中图分类号: R273 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2022) 25-0031-05 证型: IAD

【摘要】目的: 本研究主要探讨国医大师张震舒调气机治疗对原发性非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 术后复发转移的影响。方法: 采用回顾性队列研究的方法, 以中医药治疗在 2016 年 9 月 1 日—2019 年 9 月 1 日的原发性 NSCLC 患者为研究对象, 服用中药为暴露因素, 将研究对象根据中药治疗时间分为高暴露组、低暴露组和无暴露组 3 个队列, 采用流式细胞技术检测研究对象血清 CD4⁺、CD8⁺T 细胞分布。结果: 共计纳入患者 360 例, 其中高暴露组 128 例、低暴露组 118 例、无暴露组 114 例, 三个观察组治疗 6 个月主症评分均较前明显降低; 高暴露组下降分值最显著, 与其他两组比较有显著差异。高暴露组复发转移率明显低于无暴露组。COX 多因素回归分析提示暴露因素为保护因素。结论: 对于 II、III 期原发性 NSCLC 患者, 国医大师张震舒调气机治疗可以减少肿瘤的复发转移。

【关键词】原发性非小细胞肺癌; 复发转移; 舒调气机治疗; 流式细胞技术; 队列研究

【Abstract】 Objective: To explore the influence of regulating Qi (气) activity therapy created by TCM master ZHANG Zhen on postoperative recurrence and metastasis in primary NSCLC patient. Methods: Primary NSCLC patients treated in TCM from September 1, 2016 to September 1, 2019 were recruited in the study for a retrospective cohort analysis. Taking ingestion of TCM medicine as the exposure factor, the research subjects were classified to the high-exposure group, the low-exposure group and the none-exposure group according to the TCM treatment time. The distribution of serum CD4⁺ and CD8⁺T cells in the research subject was detected by flow cytometry. Results: A total of 360 eligible NSCLC patients were recruited, with 128 cases in the high-exposure group, with 118 cases in the low-exposure group and 114 cases in the none-exposure group. After 6 months of treatment, the main symptom score in the three groups were all significantly reduced compared with before. The score in the high-exposure group was decreased most significantly, and there was a significant difference compared with the other two groups. The recurrence and metastasis rate in the high-exposure group was significantly lower than that in the none-exposure group. COX multivariate regression analysis demonstrated that the exposure factor (TCM intervention) was the protective factor of NSCLC patient. Conclusion: For patients with stage II and III primary NSCLC, the regulating Qi activity from TCM master ZHANG Zhen can reduce the recurrence and metastasis.

【Keywords】 Primary non-small cell lung cancer; Recurrence and metastasis; Regulating Qi activity therapy; Flow cytometry technology; Cohort study

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.25.008

原发性非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 是最常见的恶性肿瘤之一。中国占全球统计肺癌病例的 1/3 以上, 是世界第一肺癌大国。据统计, 男性病死率为 40.21/10 万, 女性病死率为 16.88/10 万^[1]。NSCLC 占原发性肺癌发病总数的 75%~80%, NSCLC 侵袭力较强, 复发和转移严重影响肿瘤的综合治疗效果^[2]。国医大师张震舒调气机理论着重强调肺癌生长的内部环境和微环境, 形神并调, 有助于弥补目前肿瘤治疗的不足之处。NSCLC 是中医药治疗中效果较佳的肿瘤, 文章采用回顾性队列研究的方法, 观察不同暴露情况下 NSCLC 中西医治疗后结局的变化, 进而探讨国医大师张震

舒调气机理论对 NSCLC 复发转移的影响。

1 资料和方法

1.1 病例收集

纳入 2016 年 9 月 1 日—2019 年 9 月 1 日在昆明市中医医院肿瘤科所有符合纳入标准的 360 例 NSCLC 患者, 根据患者意愿, 在西医术后化疗的同时, 加或不加中医药治疗, 详细记录患者住院治疗期间相关治疗措施、持续时间。以使用舒调气机汤为暴露因素, 根据患者服用中药的时长, 将患者分为高暴露组、低暴露组、无暴露组。

1.2 暴露因素分类

依据统计学暴露因素确定队列研究。

1.2.1 高暴露组

具备以下 2 种情况之一者纳入高暴露组：(1) 经标准西医术后辅助化疗加用舒调气机汤 ≥ 6 个月；(2) 如果患者在辅助化疗 6 个月内出现复发转移，使用舒调气机汤治疗程达到无病生存期 2/3 以上。

1.2.2 低暴露组

具备以下 3 种情况之一者纳入低暴露组：(1) 经标准西医术后辅助化疗加用舒调气机汤 < 6 个月，如果患者在化疗后 6 个月内出现复发转移，则使用舒调气机汤治疗程不到无病生存期的 2/3；(2) 从未使用舒调气机汤剂，仅口服或静脉滴注抗肿瘤中成药。

1.2.3 无暴露组

治疗全程未使用辨证论治中药和抗肿瘤中成药。

1.3 纳入标准

1.3.1 诊断标准

所有病例均参考中华医学会制定的标准诊断标准。复发或转移的诊断标准为经 CT 或磁共振检测到明确的复发灶或其他部位出现转移灶。

1.3.2 入组标准

(1) 年龄 19 ~ 79 岁；(2) 经胸部 CT、磁共振检查及病理学检查确诊为肺癌，TNM 分期为 II ~ III 期，影像学检查未见远处转移；(3) 均实行肺癌根治性手术；(4) 未接受新辅助放疗；(5) 术前完善各项检测，符合临床诊疗规范，具有肺癌根治术及术后辅助化疗适应证；(6) 美国东部肿瘤协作组评分 0 ~ 2 分^[3]，卡氏功能状态评分 ≥ 60 分^[4]。

1.3.3 排除标准

(1) 合并哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺部纤维化等影响肺功能疾病的患者；(2) 长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂的患者；(3) 既往手术后复发者；(4) 具有放疗病史的患者；(5) 凝血功能障碍，明显出血倾向者；(6) 肝、肾、心、脑主要脏器功能衰竭者；(7) 预计生存期限 < 6 个月者；(8) 病案资料缺失、研究依从性偏低者。

1.4 治疗方案

1.4.1 西医治疗

本研究共纳入 360 例早中期 NSCLC 患者。根据美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南，依据术前心肺功能评估和手术方法的不同，施行胸腔镜下解剖性肺叶、段、全肺切除+肺门及纵膈淋巴结清扫术。化疗时予抑酸护胃、保肝、补充能量、提升体内白细胞数等对症治疗。

1.4.2 中医治疗

根据患者意愿开具辨证论治舒调气机汤，方药组成：柴胡 10 g，香附 10 g，郁金 10 g，丹参 10 g，川芎 10 g，枳壳 10 g，白芍 12 g，白术 10 g，淫羊藿 15 g，茯苓 15 g，薄荷 6 g，甘草 6 g。肺癌中医辨证标准参照《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[5] 执行。根据肺癌中医治疗主要临床特点和证候演变规律，进行中医药辨证论治并随证加减。

2 随访观察

治疗后 1 个月、3 个月和 6 个月记录血清肿瘤标志物、三大常规、肝肾功能、以及胸腹联合增强 CT 扫描等结果，采用流式细胞技术检测三组患者的血清免疫功能细胞、记录中医主症评分，之后每 3 ~ 6 个月动态随访，根据随访结果判断肿瘤复发转移情况。本次研究观察指标有：术后 1、2、3 年无病生存率、总生存率、复发率、免疫功能细胞分布情况。

3 结果

本次研究共纳入 360 例，随访截止时间为 2019 年 9 月 1 日，最长随访 45 个月，最短随访 18 个月，中位随访时间为 23 个月；其中男性 192 例，女性 168 例；年龄 (63.26 ± 10.49) 岁；高暴露组 128 例、低暴露组 118 例、无暴露组 114 例。研究显示：暴露组复发转移率 39%，非暴露组复发转移率 60%， $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.25$ ，计算每组约 113.7 例，按失访率 6%，每组的约 120 例，三组共 360 例。

3.1 一般资料

无暴露组、低暴露组和高暴露组患者在年龄、性别、肿瘤类型、病理分化、手术方式、TNM 分期、化疗方案、分期与化疗等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组原发性非小细胞性肺癌患者一般资料比较

项目	无暴露组 (114 例)	低暴露组 (118 例)	高暴露组 (128 例)	P 值
年龄 / ($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.96 ± 10.56	64.64 ± 10.68	62.28 ± 10.14	0.218
性别 / [例(%)]				0.864
男	60 (52.6)	65 (55.1)	73 (57.0)	
女	54 (47.4)	53 (44.9)	55 (43.0)	
肿瘤类型 / [例(%)]				0.822
鳞癌	65 (57.0)	75 (63.6)	80 (62.5)	
腺癌	39 (34.2)	32 (27.1)	35 (27.3)	
其他类型	10 (8.8)	11 (9.3)	13 (10.2)	
病理分化 / [例(%)]				0.973
高分化	55 (48.2)	50 (42.4)	52 (40.6)	
中分化	30 (26.3)	36 (30.5)	37 (28.9)	
低分化	29 (25.5)	32 (27.1)	39 (30.5)	
手术方式 / [例(%)]				0.555
肺段或楔形切除	40 (35.1)	44 (37.3)	45 (35.1)	
肺叶切除	55 (48.2)	52 (44.1)	55 (43.0)	
全肺切除	19 (16.7)	22 (18.6)	28 (21.9)	
TNM 分期 / [例(%)]				0.751
II 期	58 (50.9)	60 (50.8)	61 (47.7)	
III 期	56 (49.1)	58 (49.2)	67 (52.3)	
化疗方案 / [例(%)]				0.376
NP 方案	26 (22.8)	26 (22.0)	31 (24.2)	
GP 方案	29 (24.7)	30 (25.5)	33 (25.7)	
TP 方案	28 (24.6)	33 (27.8)	39 (30.1)	
DP 方案	31 (27.9)	29 (24.7)	25 (20.0)	
分期与化疗 / [例(%)]				0.626
II 期化疗	29 (25.4)	25 (21.2)	39 (30.5)	
II 期未化疗	25 (21.9)	29 (24.6)	33 (25.8)	
III 期化疗	27 (23.7)	30 (25.4)	41 (32.0)	
III 期未化疗	33 (29.0)	34 (28.8)	15 (11.7)	

注：NP 方案为长春瑞滨联合顺铂；GP 方案为吉西他滨联合顺铂；TP 方案为紫杉醇联合顺铂；DP 为多西他赛联合顺铂。

3.2 患者中医临床主症分布

无暴露组、低暴露组和高暴露组患者在中医主症分布方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 三组原发性非小细胞性肺癌患者中医临床主症比较 (例)

中医主症	无暴露组 (114 例)	低暴露组 (118 例)	高暴露组 (128 例)	P 值
咳嗽不畅	15	15	18	0.905
痰中带血	16	19	20	
胸闷气憋	18	20	17	
口干少饮	24	19	16	
纳呆便溏	14	16	15	
神疲乏力	17	15	20	
心烦寐差	10	14	22	

3.3 治疗前后患者中医主症评分比较

研究表明, 无暴露组、低暴露组、高暴露组患者在治疗前的主症评分上差异无统计学意义 ($P = 0.686$), 三组患者治疗后 6 个月主症评分均较治疗前降低 ($P = 0.000$), 高暴露组分值下降, 但与无暴露组、低暴露组患者比较差异无统计学意义 ($P = 0.66$)。见表 3。

表 3 三组原发性非小细胞性肺癌患者中药治疗前后主症评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	无暴露组 (114 例)	低暴露组 (118 例)	高暴露组 (128 例)
中药治疗前	1.698 ± 0.078	1.726 ± 0.092	1.746 ± 0.086
中药治疗后 6 个月	1.202 ± 0.014	1.192 ± 0.112	1.060 ± 0.106

注: 中药治疗后与治疗前比较, $P < 0.01$ 。

3.4 治疗前后血清中免疫功能细胞分布情况

治疗前血清中 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞分布在无暴露组、低暴露组和高暴露组三组之间差异无统计学意义 ($P = 0.453$ 、 0.298 、 0.284), 高暴露组中自然杀伤细胞分布较治疗前升高 ($P = 0.045$), 低暴露组、高暴露组治疗后 3 个月 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、自然杀伤细胞与无暴露组相比差异无统计学意义 ($P = 0.047$ 、 0.035 、 0.040)。中药治疗后患者血清中 $CD8^+$ 水平下降, $CD4^+$ 、自然杀伤细胞水平升高。见表 4。

表 4 三组原发性非小细胞性肺癌患者中药治疗前后免疫功能细胞分布比较 ($\bar{x} \pm s$)

免疫指标	时间	无暴露组 (114 例)	低暴露组 (118 例)	高暴露组 (128 例)
$CD4^+$ / %	治疗前	43.57 ± 12.13	44.24 ± 10.86	43.46 ± 12.02
	治疗后 6 个月	44.82 ± 0.80	48.06 ± 1.20	50.48 ± 1.0
$CD8^+$ / %	治疗前	24.60 ± 7.68	24.82 ± 6.68	24.48 ± 6.98
	治疗后 6 个月	24.54 ± 8.06	22.98 ± 9.02	20.02 ± 8.06
$CD4^+$ / $CD8^+$	治疗前	1.82 ± 0.80	1.76 ± 0.90	1.80 ± 0.82
	治疗后 6 个月	1.82 ± 0.90	1.90 ± 0.80	1.96 ± 0.84
自然杀伤细胞 / %	治疗前	21.45 ± 10.24	21.98 ± 10.68	20.89 ± 10.68
	治疗后 6 个月	21.14 ± 10.40	25.24 ± 10.80	28.68 ± 10.28

注: 中药治疗前后比较, $P < 0.01$ 。

3.5 治疗后复发转移率比较

至本次随访研究结束, 高暴露组、低暴露组、无暴露组三组共计 228 例患者出现复发转移, 分别为高暴露组 62 例、低暴露组 72 例、无暴露组 94 例, 采用 *Log-Rank* 检验, 三组复发转移率均差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。见表 5。

表 5 三组原发性非小细胞性肺癌患者治疗后复发转移率比较

组别	例数	1 年复发转移率	2 年复发转移率	3 年复发转移率
无暴露组	114	36.80%	58.70%	72.60%
低暴露组	118	25.70%	33.60%	42.50%
高暴露组	128	21.40%	25.60%	36.80%

3.6 原发性非小细胞性肺癌患者的预后因素

将患者的年龄、性别、手术方式、病理分化、TNM 分期等一般资料和暴露因素、无病生存率及总生存率等进行 COX 多因素回归分析。见表 6。暴露因素、病理分化、TNM 分期均为影响预后的因素 ($P < 0.05$), 其中暴露因素的回归系数为 -0.675 , 相对危险度分别为 0.531, 说明暴露因素为保护因素, 暴露时间愈长, 预后越好。其中, 无暴露组、低暴露组和高暴露组患者无瘤生存曲线见图 1。

表 6 原发性非小细胞性肺癌患者的预后因素

因素	回归系数	相对危险度	95% 可信区间	P 值
暴露因素	-0.675	0.531	0.356-0.720	0.000
年龄	0.065	1.072	0.658-1.742	0.037
性别	0.098	1.092	0.594-1.627	0.076
手术方式	0.420	1.504	1.028-2.218	0.042
病理分化	-0.986	0.368	0.196-0.684	0.002
TNM 分期	-0.782	0.623	0.396-0.750	0.036

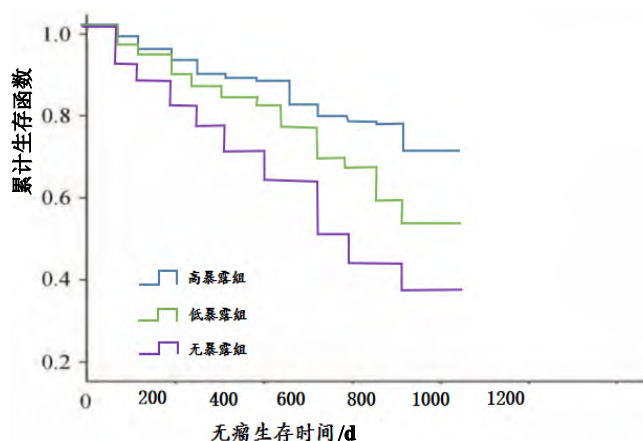


图 1 三组原发性非小细胞性肺癌患者的无瘤生存曲线

4 讨论

原发性非小细胞性肺癌是我国发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一, 肺癌治疗重视肿瘤的同时, 也要提高机体免疫力, 改善肿瘤微环境。有研究表明, 中医药辨证治疗肺癌以软坚散结、扶正培元、抗癌解毒、标本兼治为基本原则, 其作为综合治疗的重要组成部分, 从根本上提高肺癌综合疗效^[6-7]。

另外国外研究表明,肿瘤微环境是一个复杂的系统,由细胞外基质、肿瘤细胞、相关免疫细胞等组成^[8]。改善肿瘤微环境是肿瘤综合治疗的重要组成部分,有助于提高总体疗效,延长患者生存时间。有研究发现肺癌患者处于免疫抑制状态,抑制机体 CD4⁺T 细胞的分化和成熟是肺癌患者免疫功能低下的主要原因^[9-10]。HAMKAWA T 等^[11]也发现肺癌患者血清 CD8⁺T 细胞分布处于较低水平。目前大量研究发现,细胞免疫参与肿瘤发生发展过程,T 细胞亚群、自然杀伤细胞水平与肿瘤的复发转移密切相关^[12-13]。国医大师张震提出“欲求临床疗效的提高,勿忘对病体气机之疏调”^[14],逐渐形成了“疏调气机”学术思想,认为在疏利肝气的同时,还应适当地维护人体先后天之本以佐其所宜,从其所利^[15]。基于以肝为主体,脾肾为两翼的“一体两翼”疏调气机学术思想,国医大师张震所拟疏调气机汤用于临床治疗已数十年。本研究采用标准手术后结合辅助化疗,然后再采用中药治疗,观察是否具有改善中医主证评分和肿瘤微环境、减少复发转移等作用,能否达到改善的目的。本次研究发现,舒调气机汤治疗后肺癌患者血清中 CD8⁺T 细胞分布下降,CD4⁺T 细胞、自然杀伤样 T 细胞分布显著升高,中药对免疫指标产生显著作用。因此,对于早中期原发性 NSCLC 而言,采用标准外科手术术式,术后予辅助化疗,配合舒调气机汤辨证论治可减少肿瘤复发转移,延长生存期,改善患者预后。

中医认为,辨证论治体系是在确立针对特殊疾病所用辨证方法的基础上配以相应的治法与方药而形成^[16]。肺癌的中医主症有咳嗽、咯血和血痰、胸痛、气短和发热^[17]。结合舌苔脉象归纳为以下 5 种常见中医证型:脾虚痰湿、阴虚痰热、痰淤阻肺、气滞血瘀、气阴两虚。有学者检索 253 篇肺癌中医证治规律分析的文献,发现以气阴两虚、脾虚痰湿、痰淤阻肺、阴虚痰热证型为主,共占 42.61%^[18]。本研究纳入 NSCLC 患者中医证型符合上述分布规律,辨证论治依据充足,研究结果提示中医药辨证论治后肺癌患者主证明显改善。

本研究结果提示,高暴露组较其他组而言,NSCLC 患者复发转移率明显降低,多因素分析认为中医药辨证论治是保护因素,说明中医药可能有阻断肿瘤复发转移的作用。罗添乐等^[19]研究认为,与肺癌手术治疗相似,中医提出阻断来源、抑制生长的类似观点,以达到祛除肿瘤的目的,减少复发转移。同时,本次研究显示,无暴露组、低暴露组和高暴露组在 NSCLC 患者无瘤生存期方面差异具有统计学意义。因此,推测中医药在抗肿瘤治疗方面虽不能大规模杀伤肿瘤细胞,但在一定程度上能杀灭或抑制肿瘤细胞的增殖,从而减少复发转移,延长生存期,提高患者的生活质量。

综上所述,对于早中期 NSCLC 患者来说,经标准西术后辅助化疗,配合舒调气机汤辨证论治可减少复发转移,延长生存期,进一步提高患者的生活质量。目前临床关于中医舒调气机汤辨证治疗 NSCLC 术后复发转移的研究大多为小样本,中医药在综合治疗过程中的干预时机、干预时间等方面缺乏循证学依据,因此有必要开展多中心、大样本的临床研究,来证实中医药在 NSCLC 综合治疗方面的作用,从而推动

中医药在肿瘤防治方面的快速发展。

参考文献:

- [1]孙可欣,陈万青,赫捷,等.2014年中国肺癌发病和死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(11):805-811.
- [2]祝情情,谢超,宋宝,等.节拍化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的应用[J].国际肿瘤学杂志,2019,46(6):374-377.
- [3]CHEN D, WEN X, SONG Y S, *et al.* Associations and prognostic implications of Eastern Cooperative Oncology Group performance status and tumoral LINE-1 methylation status in stage III colon cancer patients[J]. *Clinical Epigenetics*,2016,8(1):36.
- [4]BAI H. *Manual of tumor diagnosis and treatment for primary physicians*[M]. Beijing: Peking University Medical Press,2008:356.
- [5]林洪生.恶性肿瘤中医诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2014.
- [6]LI J, LIN HS, HOU W, *et al.* Idea and Strategy of Traditional Chinese Medicine Treatment for Cancer[J]. *China Cancer*,2010,19(11):735-738.
- [7]张勤修,由凤鸣.中医药防治肿瘤[J].肿瘤预防与治疗,2017,30(6):397-399.
- [8]ERONICA CATALANO, ALICE TURDO, SIMONE DI FRANCO, *et al.* Tumor and its microenvironment: A synergistic interplay[J]. *Semin Cancer Biol*,2013,23(6):522-532.
- [9]于宝丹,刘忠民,林勇平.非小细胞肺癌患者 TGF- β 1 水平与免疫状态的关系研究[J].中国医药科学,2018,8(3):29-31.
- [10]罗斌,阙祖俊,朱丽华,等.非小细胞肺癌患者外周血 CD11b⁺ CD33⁺ CD15⁺ CD14⁺ 及 CD11b⁺ CD33⁺ CD15⁻ CD14⁺ 髓系细胞的比例变化及临床意义[J].现代免疫学,2017,37(1):25-31.
- [11]HAMAKAWA T, KUROKAWA Y, TAKIGUCHI S, *et al.* Combination chemotherapy using docetaxel, cisplatin, and S-1 for far advanced gastric cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*,2011,38(12):2342.
- [12]VACHANI A, MOON E, WAKEAM E, *et al.* Gene therapy for mesothelioma and lung cancer[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010,42(4):385-393.
- [13]DEEPAK P, ACHARYA. Anti-tumor immunity and mechanism of immunosuppression mediated by tumor cells: role of tumor-derived soluble factors and cytokines[J]. *Int Rev Immunol*,2010,29(4):421-458.
- [14]田春洪,田原,张莹洁,等.“疏调气机”学术思想和临床经验整理与研究[J].云南中医中药杂志,2013,34(12):3-5.
- [15]田春洪.国医大师张震气机疏调论治[M].北京:中国医药科技出版社,2018:54-55.
- [16]王煜坤,冯桂阳.中晚期非小细胞肺癌患者采用中西医结合疗法的临床治疗效果研究[J].世界中医药,2017,12(6):113-116,119.
- [17]刘亚娟.中西医结合肿瘤病学[M].北京:中国中医药出版社,2019.
- [18]周舟,张英,董军,等.中医药预防非小细胞肺癌术后复发转移优势患者的中医学特征[J].中国中医药信息杂志,2019,26(1):28-31.
- [19]罗添乐,罗斌,田建辉.中医药防治肺癌的理论研究进展[A].第十七届全国中西医结合肿瘤学术大会[C].中国中西医结合学会肿瘤专业委员会:中国中西医结合学会,2019:81.

基金项目:

昆明市科技局科技计划项目 (2019-1-S-25318000001542)。

师, 主要从事中西医结合肿瘤临床研究。

作者简介:

晏玉武 (1990—), 云南曲靖人, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤相关临床及基础研究。

易小玲 (1973—), 通讯作者, 女, 云南昆明人, 硕士, 主任医师

编辑: 张志菊 编号: EA-4220107081 (修回: 2022-09-07)

基于网络药理学探析化痰消痰方治疗食管癌的机制

Mechanism of the Huatan Xiaoyu prescription for esophageal cancer based on network pharmacology

王 勇 孙林科*

(重庆市江北区中医院, 重庆, 400020)

中图分类号: R273 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2022) 25-0035-04 证型: IAD

【摘要】目的: 利用网络药理学方法来评估化痰消痰方治疗食管癌机制和潜在目标靶点。方法: 化痰消痰方有效成分从 TCMSPP 及 Swiss Target Prediction 数据库中获取的。从 GeneCards、DisGeNet 和 OMIM 数据库下载与食管癌相关的目标基因。蛋白质-蛋白质相互作用网络是使用 String 数据库和 Cytoscape 构建的。最后, 采用基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组学百科全书 (KEGG) 对目标靶点进行基因和基因组富集分析。使用 AutoDock Vina 对活性成分和目标基因之间的关系进行建模。结果: 在食管癌中相关的基因中, 158 个与化痰消痰的靶点重叠, 主要包括丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt Serine/Threonine Kinase, AKT) 1、白细胞介素 (Interleukin, IL) -6、血管内皮生长因子 A (Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGFA)、肿瘤蛋白 P53 (Tumor Protein P53, TP53)、丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK) 8、半胱氨酸蛋白酶 (Caspase, CASP) 3 等。这些靶点中前 20 个相互作用的蛋白质通过 KEGG 及 GO 富集分析表明, 共同靶点参与了多种生物学过程和途径, 包括 DNA 合成调控、基因表达调控、RNA 代谢调控, 缺氧诱导因子 (Hypoxia Inducible Factor, HIF) -1 信号通路和肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) 信号通路等。分子对接分析表明, 活性成分与靶标蛋白能较好的结合。结论: 本研究为深入分析化痰消痰方作用机制提供了理论基础, 为临床应用和潜在的新药开发提供思路。

【关键词】网络药理; 食管癌; 分子对接

【Abstract】 Objective: To evaluate the mechanism and potential target targets of the Huatan Xiaoyu prescription (化痰消痰方) for the treatment of esophageal cancer based on network pharmacology. Methods: The active ingredients of the Huatan Xiaoyu prescription were obtained from TCMSPP and Swiss Target Prediction databases. Target genes associated with esophageal cancer were downloaded from GeneCards, DisGeNet and OMIM databases. PPI network was constructed using String database and Cytoscape. Finally, gene and genome enrichment analysis of target targets was performed using GO and KEGG. The relationship between active ingredients and target genes was modeled using AutoDock Vina. Results: Among the genes associated in esophageal cancer, a total of 158 overlapped with the targets of phlegm reduction and elimination, mainly including AKT1, IL-6, VEGFA, TP53, MAPK8, and CASP3. The top 20 interacting proteins among these targets were analyzed by KEGG and GO enrichment analysis, indicating that the common targets were involved in various biological processes and pathways, including regulation of DNA synthesis, regulation of gene expression, regulation of RNA metabolism, HIF-1 signaling pathway and TNF signaling pathway. Molecular docking analysis showed that the active ingredients could bind well to the target proteins. Conclusion: This study provides a theoretical basis for an in-depth analysis of the mechanism of action of the phlegm-eliminating formula, and provides ideas for practical clinical applications and potential new drug development.

【Keywords】 Network pharmacology; Esophageal cancer; Molecular docking

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.25.009