

扶正抗癌方治疗非小细胞肺癌的网络药理学作用机制探讨

柴小妹¹, 李璐², 吴万垠³, 吴钉红⁴ (1. 广东省中医院大学城分院肿瘤科, 广东 广州 510006; 2. 广东省中医院大学城分院体检科, 广东 广州 510006; 3. 广东省中医院肿瘤科, 广东 广州 510120; 4. 广东省中医院, 广东省中医药科学院, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 基于网络药理学方法探讨中药复方扶正抗癌方治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的作用机制。**方法** 利用 BAMAN 数据库收集扶正抗癌方各味中药中的化学成分, 再从 BATMAN 数据库检索各化学成分的靶标, 收集得分(Score)大于 20 的化学成分及其预测的靶标, 导入 CytoScape Version 3.7.1 软件, 绘制成分-靶标网络图, 得到该方的效应靶标。以“非小细胞肺癌”为关键词, 从 GeneCards 数据库查找疾病靶标, 绘制韦恩图。靶标导入 DAVID 数据库, 进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析, 设定阈值 $P < 0.05$ 。对 KEGG 通路中排名前 20 位的通路进行分析, 并将结果导入 R(i386 3.5.2)和 R Studio 软件, 绘制 KEGG 信号通路的气泡图。将作用靶标导入 String 数据库进行蛋白-蛋白相互作用分析, 获取蛋白相互作用信息后, 导入 CytoScape 3.7.1 软件构建蛋白-蛋白相互作用网络。提取成分-靶标网络图, 计算其网络拓扑性质, 前 20 位的化学成分即为该方治疗 NSCLC 的潜在有效成分。**结果** 共检索出 135 个小分子成分, 4 898 个基因靶标, 共同靶基因 663 个, 收集了 Score ≥ 20 的关键基因 164 个, 其中度值排名较靠前的蛋白 TP53、TNF、TLR4、STAT2、SRC、PTGS2、NFKB1、MYC、JUN、IL1B、MTOR、FOS、CTNNB1、AKT1 被认为是蛋白相互作用网络中的核心靶点; 分析 GO 生物学过程、分子功能及细胞组分相关条目前 10 条及 KEGG 通路前 20 条, 主要涉及癌症通路、PI3K-Akt 信号通路及 p53 信号通路等。**结论** 扶正抗癌方可能通过多成分、多靶点、多途径参与调控 NSCLC 细胞增殖与凋亡等多种生理过程, 发挥对 NSCLC 的干预作用。

关键词: 扶正抗癌方; 网络药理学; 非小细胞肺癌; 作用机制; 细胞增值; 细胞凋亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)03-0383-09

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.03.012

Network Pharmacology-based Prediction of the Potential Mechanisms of *Fuzheng Kang'ai* Decoction in Non-small Cell Lung Cancer Treatment

CHAI Xiaoshu¹, LI Lu², WU Wanyin³, WU Dinghong⁴ (1. Department of Oncology, Higher Education Mega Center Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. Department of Medical Examination, Higher Education Mega Center Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 3. Department of Oncology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 4. Department of Academy of Traditional Chinese Medicine, Higher Education Mega Center Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the potential targets and mechanisms of *Fuzheng Kang'ai* decoction in treating non-small cell lung cancer(NSCLC) based on network pharmacology techniques. **Methods** The chemical components of all herbs from *Fuzheng Kang'ai* decoction and the potential targets were collected from Batman database.

收稿日期: 2020-06-15

作者简介: 柴小妹, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 肺癌等恶性肿瘤的中西医诊治及机制研究。Email: chaixiaoshu@126.com; 通信作者: 吴万垠, 男, 博士后, 主任医师, 研究方向: 肺癌等恶性肿瘤的中西医诊治及机制研究。Email: wwanyin@126.com; 吴钉红, 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 中药物质基础研究。Email: cindywoo@gzucm.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81974534)。

Molecule-target network was constructed and analyzed by Cytoscape (version 3.7.1). The disease targets were searched from the Gene cards database, and the Venn diagram was drawn. The targets of *Fuzheng Kang'ai* decoction for NSCLC were imported into the David database for GO and KEGG pathway analysis, and the threshold was set ($P < 0.05$). The top 20 KEGG pathways were analyzed, and the results were imported into R (i386 3.5.2) and R studio to draw the bubble chart of KEGG signal pathways. Then the targets were imported into String database for protein-protein interaction analysis. The protein-protein interaction network was then constructed and the network topological properties were analyzed by Cytoscape 3.7.1. **Results** A total of 135 compounds and 4898 targets were retrieved. Then 663 targets closely related to NSCLC and 164 key genes with scores not less than 20 were screened out. Finally, among them, TP53, TNF, TLR4, STAT2, SRC, PTGS2, NFKB1, MYC, JUN, IL1B, mTOR, FOS, CTNNB1 and AKT1 were considered as the key targets in protein-protein interaction network. Ten terms related to biological processes, molecular function and cell components, as well as 20 KEGG pathways were analyzed, including cancer pathway, PI3K /Akt pathway and p53 pathway, *et al.* **Conclusion** *Fuzheng Kang'ai* decoction may involve in various physiological processes such as tumor cell proliferation and apoptosis to exert an intervention effects on NSCLC by multiple components, multiple targets and multiple pathways.

Keywords: *Fuzheng Kang'ai* decoction; network pharmacology; non-small cell lung cancer; mechanisms; cell proliferation; apoptosis

肺癌是我国城市人口中居第一位的恶性肿瘤死亡原因^[1]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的 80%, 75% 的患者确诊时已为中晚期^[2]。虽然靶向药物治疗为有特异基因或信号转导通路的 NSCLC 患者延长了生存期^[3], 但大部分 NSCLC 患者的疗效仍不理想。研究^[4-5]证实, 中医药可延长肺癌患者的生存期, 且减少化疗和靶向治疗的毒副反应。

扶正抗癌方是广东省中医院吴万垠教授据多年临床实践创立的肺癌拟定方, 由太子参 30 g、白术 15 g、黄芪 30 g、白花蛇舌草 30 g、龙葵 30 g、石见穿 30 g、山慈菇 30 g、炒薏苡仁 30 g、八月札 30 g、蛇泡筋 30 g、莪术 30 g、甘草 10 g 组成。中医认为肺癌是正气亏虚为本, 痰、瘀、热、毒等邪气蕴于体内, 胶结而成。扶正抗癌方正是基于此病机拟定, 具有扶正驱邪、清热解毒、化痰祛瘀抑瘤的功效。方中太子参、黄芪补气扶正为君药; 白花蛇舌草、龙葵、石见穿、山慈菇、八月札、蛇泡筋清热解毒为臣药; 炒薏苡仁、白术、莪术化痰祛瘀散结为佐药; 甘草调和诸药为使药。该方剂联合吉非替尼治疗肺癌可延长中位生存时间和无进展生存时间^[6], 并可减少吉非替尼引起的皮疹、腹泻及肝功能损害等不良反应^[7-8]。

目前已有研究^[9-11]证实, 扶正抗癌方可通过抑制 DNMT1 等多条通路抑制肺癌细胞生长, 但多局限于某一靶标或者某一信号通路来研究其作用机制, 未

能从整体水平上阐述该方治疗 NSCLC 的作用机制。本研究通过网络药理学方法, 以扶正抗癌方中具有抗肺癌活性的主要成分和疾病靶点为研究对象, 通过构建“药物-成分-靶点-疾病”网络并进行生物信息学分析, 对扶正抗癌方治疗 NSCLC 的物质基础和潜在作用机制进行较为系统的分析、预测, 以期为该方剂的进一步开发利用奠定基础。

1 材料和方法

1.1 扶正抗癌方化学成分数据集的建立 利用 BATMAN (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 数据库收集扶正抗癌方各味中药的小分子化学成分, 建立该方的化学成分数据集。

1.2 扶正抗癌方成分-靶标网络图的构建 从 BATMAN 数据库搜索候选化学成分的靶标, 收集打分(Score)大于 20 的靶标。将筛选出的小分子化学成分和潜在作用靶标导入 CytoScape Version 3.7.1 软件, 绘制活性成分-靶标网络图, 得到该方的效应靶标, 通过网络图直观展示活性成分与潜在作用靶标之间的关系。

1.3 扶正抗癌方作用靶标的预测 以“Non small-cell lung cancer”为关键词, 从 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 查找 NSCLC 差异性表达的基因, 作为疾病靶标。取疾病靶标与扶正抗癌方中化学成分预测的靶标的交集, 并绘制韦恩图 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>), 作

为扶正抗癌方治疗 NSCLC 的潜在作用靶标。

1.4 扶正抗癌方作用靶标的注释分析 将获取的潜在作用靶标导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>, Version 6.8), 进行基因本体(Gene Ontology, GO)注释分析和 Kyoto encyclopedia of genes and genomes(KEGG)信号通路富集分析, 设定阈值 $P < 0.05$ 。GO 分类富集分析结果包括分子功能(Molecular function, MF)、生物过程(Biological process, BP)和细胞组分(Cellular component, CC)3 部分, 通过 P 值评估蛋白注释功能的显著性。富集的信号通路取排名前 20 位的通路进行分析和展示, 并将结果导入 R(i386 3.5.2)和 R Studio 软件, 绘制 KEGG 信号通路的气泡图。

1.5 扶正抗癌方作用靶标蛋白-蛋白相互作用网络(Protein-Protein Interaction network, PPI)的构建

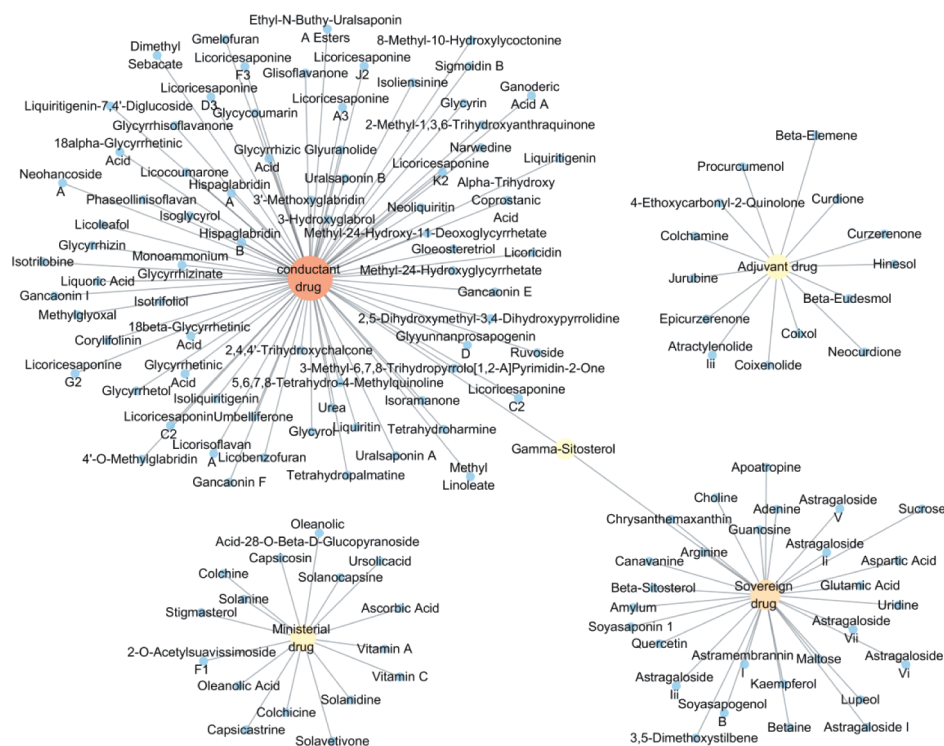
将获取的潜在作用靶标导入 String 数据库 (<https://string-db.org/>) 进行 PPI 分析(设置物种为 Homo sapiens, 可信值 > 0.4)。利用 CytoScape (Version 3.7.1) 中的 Network Analysis 功能计算网络中各个节点的拓扑性质, 选出网络中的度值(Degree)高的节点和桥连节点数作为 PPI 网络中的关键靶标。

1.6 扶正抗癌方治疗有效成分的预测 将潜在靶点上

传至 DAVID 数据库, 进行 KEGG 富集分析, 选取 $P < 0.05$, 排名在前 20 位的通路进行分析, 筛选出可能与治疗 NSCLC 相关的通路, 作为关键通路, 提取成分-靶标网络图。计算其网络拓扑性质, 度值(Degree)排前 20 位的化学成分即为该方治疗 NSCLC 的潜在有效成分。

2 结果

2.1 扶正抗癌方中的主要化学成分 共检索获得扶正抗癌方 12 味中药中 135 个小分子成分, 见图 1。其中君药太子参、黄芪的主要化学成分有股金醇棕榈酸酯(20-Hexadecanoylingenol)、3,5-二甲氧基二苯乙烯(3,5-Dimethoxystilbene)、腺嘌呤(Adenine)、谷氨酸(Glutamic Acid)等 30 个, 臣药白花蛇舌草、龙葵、石见穿、山慈菇、八月札、蛇泡筋中的活性成分有抗坏血酸(Ascorbic Acid)、秋水仙素(Colchicine)、二烯酮(Solavetivone)、甾甾醇(Stigmasterol)等 16 个, 佐药炒薏苡仁、白术、莪术中的活性成分有白术内酯Ⅲ(Atractylenolide Ⅲ)、 β -榄香烯(Beta-Elementene)、薏苡素(Coixol)、莪术二酮(Curdione)等 14 个, 使药甘草的活性成分有 18- α -甘草次酸(18 alpha-Glycyrrhetic Acid)、延胡索乙素(Tetrahydropalmatine)、 α -三羟



注: 君药(Sovereign drug): 太子参、黄芪; 臣药(ministrial drug): 白花蛇舌草、龙葵、石见穿、山慈菇、八月札、蛇泡筋; 佐药(Adjuvants drug): 炒薏苡仁、白术、莪术; 使药(Conductant drug): 甘草

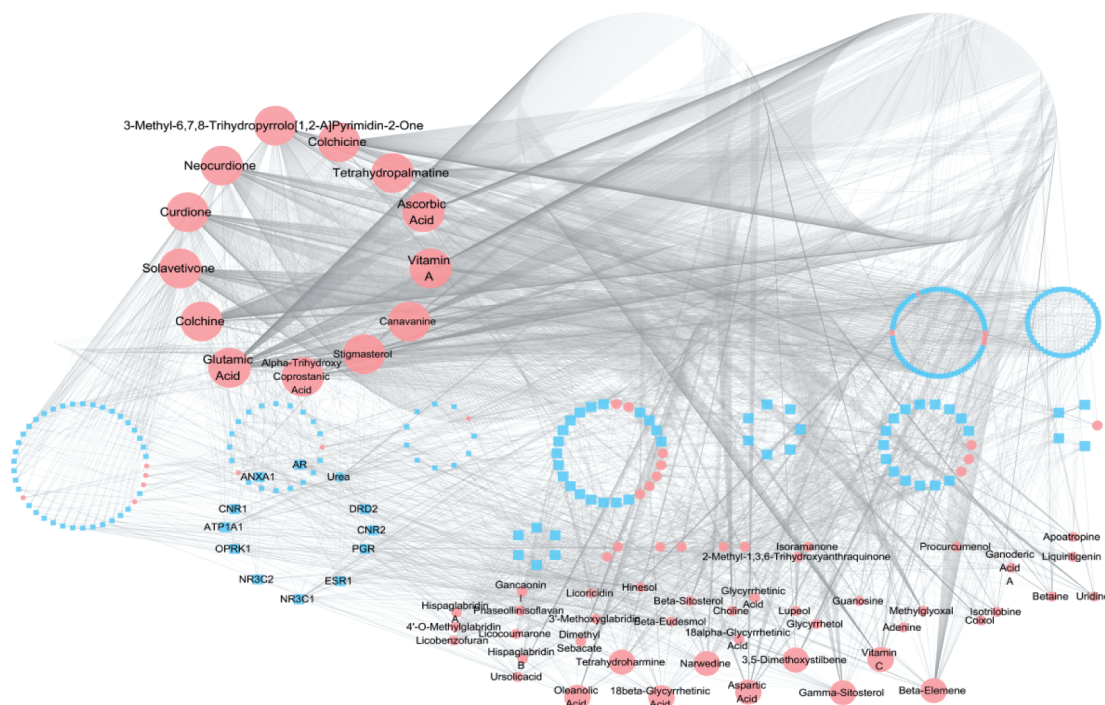
图 1 扶正抗癌方中药-小分子化学成分网络图

Figure 1 Herb-molecule network for Fuzheng Kang'ai decoction

基甾甾烷酸(Alpha-Trihydroxy Coprostanic Acid)等 75 个小分子化学成分。

2.2 扶正抗癌方潜在作用靶点 将扶正抗癌方中的各味中药、中药化学成分和预测得到的靶标, 以及三者之间的关系导入 CytoScape 3.7.1 软件, 得到中药-成分-靶标网络图, 见图 2。该网络图共有 1 821 个

节点和 4 897 条边, 其中节点包括 135 个小分子化学成分, 1 686 个预测的作用靶标。再从 GeneCards 数据库中检索 NSCLC 差异性表达的基因, 共得到 4 125 个疾病靶标, 将其与由成分预测得到的 1 686 个中药作用靶标取交集, 得到共有靶标 663 个, 即为扶正抗癌方治疗 NSCLC 的潜在靶标, 见图 3。



注: 蓝色代表可能调控的靶标, 蓝色方形越大表示调控这个靶标的成分越多; 红色代表小分子化学成分, 红色圆形越大表示该成分调控的靶标越多

图 2 扶正抗癌方的成分-靶标网络图

Figure 2 Molecule-target network for *Fuzheng kang'ai* decoction

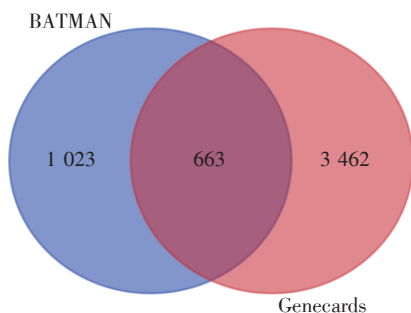


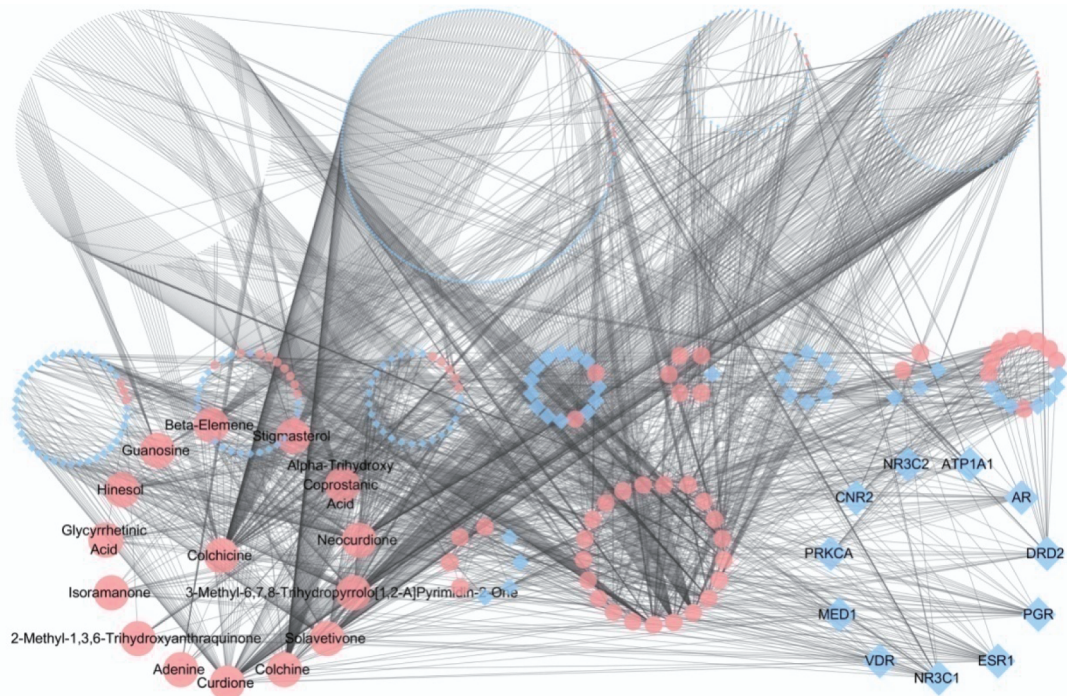
图 3 非小细胞肺癌潜在治疗靶标韦恩图

Figure 3 Venn diagram for potential therapeutic targets of non-small cell lung cancer

2.3 扶正抗癌方候选成分-靶标网络图的构建与分析结果 将 663 个共同靶标以及相关联的候选成分输入 CytoScape 3.7.1, 绘制网络图, 见图 4。经进一步筛选后的成分-靶标网络图显示, 扶正抗癌方 126 个小分子化学成分可能作用于 663 个靶标。其中来自于

山慈菇的秋水仙碱(Colchicine)可能作用于 167 个靶标, 马铃薯螺二烯酮(Solavetivone)可能作用于 125 个靶标, 莪术二酮(Curdione)和新莪术二酮 Neocurdione 均可能作用于 122 个靶标, 延胡索乙素(Tetrahydropalmatine)可能作用于 72 个靶标。度值(Degree)排名前 5 位的靶标是糖皮质激素受体基因(NR3C1)、雌激素受体 1(ESR1)、孕激素受体(PGR)、多巴胺 D2 受体(DRD2)和雄激素受体(AR), 分别与 39、35、30、29 和 25 个化学成分相关联。扶正抗癌方通过其中多种化学成分同时作用于这些主要靶点, 发挥治疗 NSCLC 的疗效。结果体现了中药复方多成分、多靶点的作用特点。

2.4 扶正抗癌方治疗 NSCLC 信号通路 GO 分类富集分析 将蛋白-蛋白相互作用网络分析出的 164 个关键靶点上传至 DAVID 数据库, 进行 GO 富集分析。GO 富集分析在关键蛋白模块功能中, 分别取生物过



注：蓝色方形代表扶正抗癌方治疗非小细胞肺癌可能调控的 663 个靶标；红色圆形代表扶正抗癌方潜在的小分子活性成分；方形越大表示调控这个靶标的成分越多，圆形越大表示该成分调控的靶标越多

图 4 扶正抗癌方治疗非小细胞肺癌成分-靶标网络图

Figure 4 Molecule-target network for *Fuzheng Kang'ai* decoction treating non-small cell lung cancer

程(Biological process)、细胞成分(Cellular component)和分子功能(Molecular function)前 10 个条目。生物过程主要涉及细胞对刺激的反应、生物正调控过程、对化学物的反应等方面；细胞成分主要涉及细胞质部分、细胞质、细胞、单元部分、核质等；分

子功能主要涉及蛋白结合、信号受体结合、离子结合、小分子结合、催化活性、转录因子结合、核苷酸结合等。GO 分析结果显示，扶正抗癌方成分在生物过程、细胞成分及分子功能与 NSCLC 的发生发展过程密切相关，见图 5。

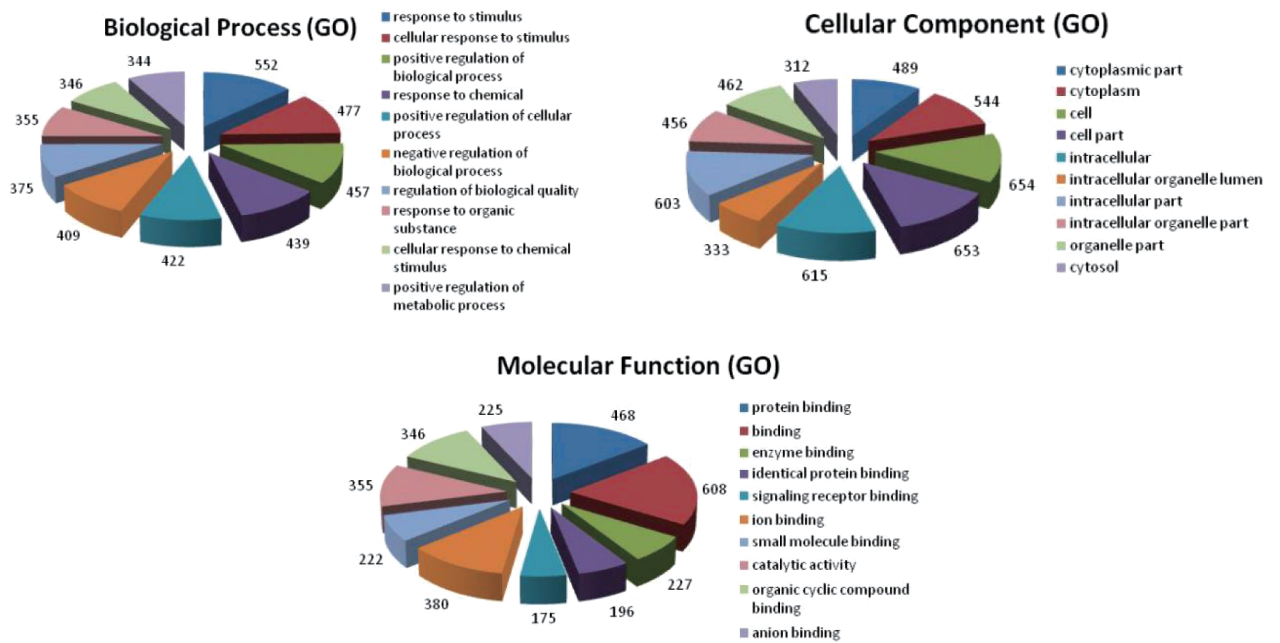


图 5 GO 富集分析结果

Figure 5 Results of gene ontology enrichment

2.4 扶正抗癌方治疗 NSCLC 的 KEGG 通路富集分析

将扶正抗癌方治疗 NSCLC 的 663 个潜在靶点上传至 DAVID 数据库, 进行 KEGG 富集分析, 选取 $P < 0.05$, 排名在前 20 位的通路进行分析, 并将结果导入 R(i386 3.5.2)和 R Studio 软件, 绘制 KEGG 信号通路气泡图, 见图 6。结果显示, 能参与调控 NSCLC 的信号通路有癌症途径、Toll 样受体信号通路、细胞凋亡、T 细胞受体细胞信号通路、神经营养细胞信号通路、脂肪细胞因子信号通路、EerB 信号通路、MAPK 信号通路、B 细胞受体细胞信号通路、VEGF 信号通路、mTOR 信号通路、胰岛素信号通路、JAK/STAT 信号通路、转化生长因子 β 信号通路、细胞因子受体相互作用等。

2.5 扶正抗癌方治疗 NSCLC 的关键蛋白模块及相互作用网络构建

将 663 个靶标蛋白输入 String 数据库, 设置物种为 Homo sapeins, 其余使用默认参数, 获取结果后导入 CytoScape 中构建 PPI 网络图, 见图 7。图中节点表示扶正抗癌方的作用靶点, 边表示蛋白之间的作用关系, 节点的度值越高, 表示该靶点在相互作用网络中越重要, 可能起关键的作用。在此网络中, AKT1(蛋白激酶 1)、INS(胰岛素)、TNF(肿瘤坏死因子)、MYC(MYC 原癌基因蛋白)、SRC(SRC 原癌基因蛋白)、TP53(P53 肿瘤蛋白)等靶

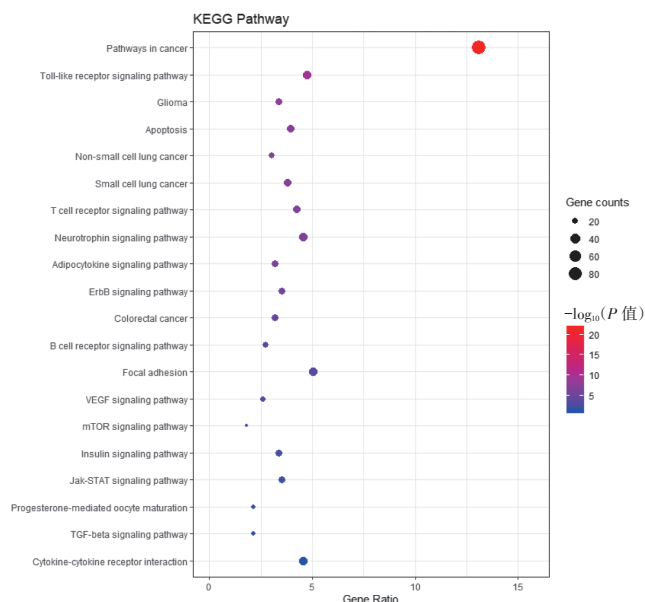


图 6 KEGG 通路富集分析气泡图

Figure 6 KEGG pathway enrichment analysis

标的度值排名较靠前, 为蛋白相互作用网络中的核心靶点。再结合成分-靶标网络的分析结果, 筛选出在两个网络中均处于核心位置的靶点共 11 个, 见表 1。这些靶点既在整个调节网络中起到枢纽的作用, 又与扶正抗癌方中的多个化学成分有相互作用, 可能成为该方治疗 NSCLC 的关键靶点。

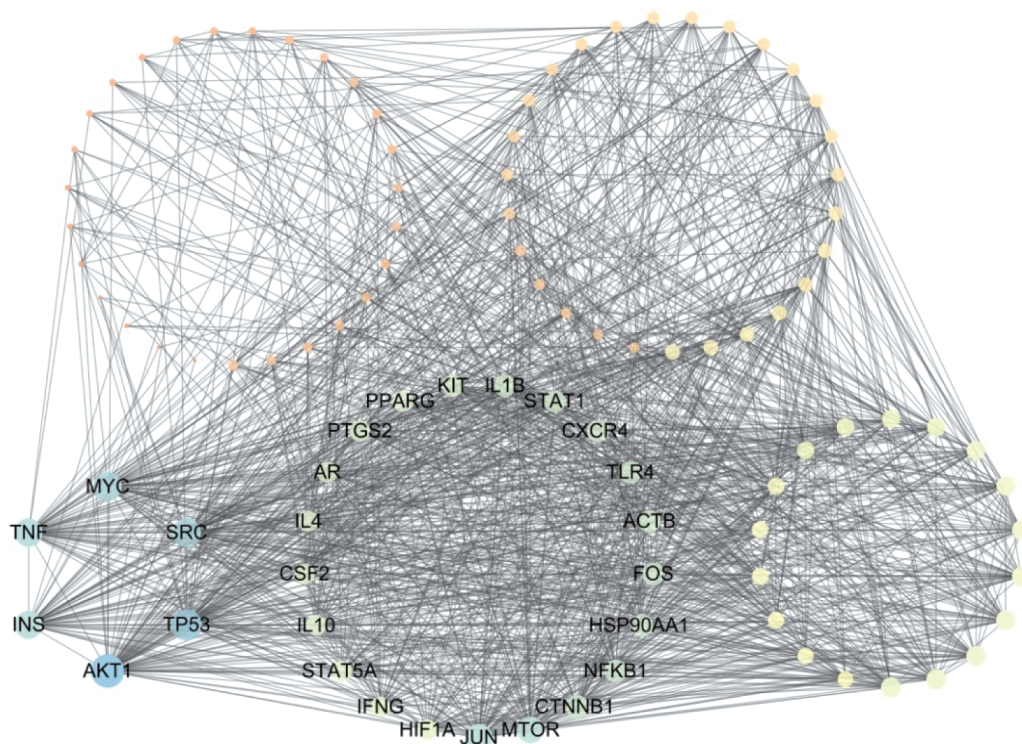


图 7 扶正抗癌方治疗非小细胞肺癌潜在靶标蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络图

Figure 7 Protein-protein interaction network for the potential targets of *Fuzheng Kang'ai* decoction for NSCLC therapy

表 1 扶正抗癌方治疗非小细胞肺癌的关键靶点

Table 1 Key targets of *Fuzheng Kang'ai* decoction for NSCLC therapy

序号	靶标	度值		功能
		成分-靶标网络	PPI 网络	
1	孕激素受体(PGR)	30	31	介导孕酮的生理效应
2	雄激素受体(AR)	25	26	介导雄激素的生物效应
3	蛋白磷酸酶 2,催化亚基, α 同工型(PPP2CA)	14	15	参与调控细胞周期、DNA 复制,诱导细胞凋亡
4	蛋白激酶 C, α (PRKCA)	15	15	参与细胞粘附、细胞转化、细胞周期检查点和细胞体积控制
5	蛋白激酶 C, β (PRKCB)	13	14	B 细胞活化、凋亡诱导、内皮细胞增殖和肠道糖吸收
6	蛋白磷酸酶 2,催化亚基, β 同工型(PPP2CB)	12	13	参与蛋白氨基酸去磷酸化
7	前列腺素内过氧化物合成酶 2(PTGS2)	12	13	参与炎症和有丝分裂发生相关的前列腺素生物合成
8	V-akt 鼠科腺瘤病毒癌基因同源物 1(AKT1)	10	11	神经系统发育中一个关键的调控因子,参与调节神经存活
9	趋化因子(C-C 基元)受体 7(CCR7)	10	11	参与趋化性、炎症应答、信号转导、G 蛋白偶联
10	趋化因子(C-X-C 基元)受体 4(CXCR4)	10	11	激活 RAS/MAPK 信号通路,促进细胞侵袭及转移

3 讨论

扶正抗癌方中多种中药均具有抗肿瘤作用,君药太子参可改善人体内细胞 DNA 的代谢,同时不增加肿瘤组织的代谢,有利于机体增强免疫监视功能,抑制肿瘤细胞的核酸代谢及“封闭抗体”的形成^[12];黄芪中的黄芪甲苷可抑制肿瘤细胞增殖与分化,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞侵袭和迁移,抑制肿瘤细胞多药耐药性以及调节免疫功能等^[13]。臣药白花蛇舌草的抗癌活性成分为萜醌类、黄酮类、萜类及甾体类化合物,能诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤组织血管及淋巴管生成、调控相关信号通路、调节免疫功能、抗氧化等,发挥对肿瘤细胞的抑制作用^[14];龙葵中的龙葵碱对多种恶性肿瘤有抑制作用,并促进肿瘤细胞凋亡,同时可抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[15];石见穿中的多糖类、三萜类、甾醇类、多酚类等通过抑制肿瘤细胞增殖及诱导凋亡、抗血管生成、调节免疫及细胞因子,以抑制肿瘤细胞增殖和转移^[16];山慈菇能抑制肿瘤细胞增殖、降低肿瘤侵袭力,有较强的细胞毒作用,能抑制肿瘤细胞的转移,还可提高机体自身的免疫能力^[17]。佐药薏苡仁具有抗肿瘤、增强免疫等作用^[18];蛇泡筋所含有机酸酯和烷烃具有抗肿瘤等作用^[19];莪术中的姜黄素、莪术醇、 β -榄香烯、莪术二酮可通过抑制增殖细胞核抗原及 mTOR 信号通路的激活、调控 miRNA 等而抑制肿瘤生长^[20]。

本研究初步筛选得到扶正抗癌方 12 味中药中 135 个活性成分,预测靶标 4 898 个,筛选出治疗 NSCLC 的潜在靶标 164 个。蛋白互相作用分析提示, TP53、TNF、TLR4、STAT2、SRC、PTGS2、NF- κ B1、MYC、JUN、IL1B、mTOR、FOS、

CTNNB1、AKT1 的度值排名较靠前,被认为是蛋白相互作用网络中的核心靶点。研究^[21]表明 TNF- α -308G/A 基因多态性在亚洲人群中 NSCLC 的易感性增加;信号转导和转录激活因子(STAT)蛋白在 NSCLC 的发生发展中, STAT2 和 STAT3 的 mRNA 表达增加预示着不利的总体存活,而 STAT5B 和 STAT6 的 mRNA 高表达则与肺腺癌患者的生存期呈正相关^[22];核因子- κ B1(NF- κ B1)启动子中常见的插入/缺失多态性在 NSCLC 中参与细胞对刺激的反应^[23];c-JUN 在氨基末端激酶信号通路中起着十分重要的作用,参与丝裂原激活蛋白激酶家族转导并调控细胞凋亡^[24];mTOR、AKT 是 NSCLC 中通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节细胞代谢的关键因子^[25]。

GO 分类富集分析显示,从扶正抗癌方成分中筛选出的靶点基因可以通过对细胞代谢和死亡的调控影响肿瘤细胞的增殖与凋亡,同时通过与含氧化合物反应导致肿瘤乏氧的微环境,从而起到抑制肿瘤的发生发展,并可协同靶向药物或化疗药物起到增敏及减毒作用。目前已有研究^[6]证实扶正抗癌方联合吉非替尼治疗肺癌可延长中位生存时间和无进展生存时间,并可减少吉非替尼引起的皮疹、腹泻及肝功能损害等不良反应^[7-8]。

NSCLC 的发生与众多信号通路的参与密切相关,信号通路及其关键因子是目前现代分子生物学的研究热点。KEGG 通路富集结果显示,扶正抗癌方的治疗作用与多条信号通路有关,包括 Toll 样受体信号通路、ErbB 信号通路、VEGF 信号通路、mTOR 信号通路、Wnt 信号通路、JAK/STAT 信号通路、TGF- β 信号通路等。NSCLC 发生发展过程中有多种细胞因子参与,其中 mTOR、AKT、STAT、NF- κ B1

是重要的细胞调节因子,它们通过激活相关的信号通路而影响 NSCLC 的发展^[26]。Toll 样受体(TLR)信号通路在先天免疫反应和抗原特异性获得性免疫中起重要作用,TLR 激活可促进肿瘤的发生和发展^[27]; ErbB 受体酪氨酸激酶家族包括表皮生长因子受体(EGFR/ErbB1)、人 EGFR2(HER2/ErbB2)、ErbB3/HER3 和 ErbB4/HER4 四个成员,其中 EGFR 和 HER2 参与了 NSCLC 的发生和癌症的发展,而 ErbB3 是磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)和 Akt 信号传导的最关键激活剂^[28]。PI3K/Akt 信号通路贯穿于 NSCLC 的发生发展过程,对细胞的增殖和生存起重要作用,该通路某些成分的突变导致的功能获得或缺失会引起细胞转化,PI3K/Akt 通路通过激活下游多种信号转导而促进肿瘤进展,同时该通路与 EGFR-TIKs 耐药密切相关^[29]。在 NSCLC 组织中,Wnt 信号传导通路参与细胞的增殖、分化、运动及凋亡等过程,调节细胞的行为及相互作用,其中肺癌细胞中的硫酸酯酶 1(Sulf-1)、硫酸酯酶 2(Sulf-2)、微小 RNA-21(mir-21)及骨膜蛋白可以激活 Wnt 信号通路,通过抗 Wnt-1 单克隆抗体、小分子干扰 RNA 或其他方法下调 Wnt 信号通路,以抑制 Wnt-1 表达能促进肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤扩散和异种移植瘤生长,降低肿瘤细胞活性,诱导表型分化^[30]。NSCLC 的发生发展与血管生成密切相关,VEGF 及 AKT2/STAT3 信号转导通路是肺癌微血管生成的主要通路,阻断这些通路的活化能抑制血管生成相关因子的表达^[31]。TGF- β 家族和细胞黏附分子可促进 NSCLC 淋巴结转移,TGF- β 家族作为内源性细胞生长调节蛋白,是调节细胞增殖、分化、迁移、免疫反应、血管生成及凋亡的多肽生长因子^[32]。

已有研究^[9-11,33-34]证实,扶正抗癌方治疗 NSCLC 的机制可能是通过抑制 DNMT1 通路,进而促进 p21 蛋白的表达、或上调 PTEN 来调控下游 PI3K/Akt/Bad 通路相关蛋白的表达而促进肺癌细胞凋亡、或抑制 p-STAT3(Tyr705)介导下游 Vimentin、N-cadherin 及 MMP-9 的表达,从而抑制肺癌细胞转移、或抑制 STAT3 的表达,下调 MMP-9 而抑制 PC9 细胞的转移、或激活 Caspase-3 和 Bax 诱导肺癌细胞凋亡。同时,扶正抗癌方联合吉非替尼抗肿瘤活性的协同作用则可能与其下调 p-EGFR、EZH2 及上调 PPAR- γ 、P53 蛋白有关^[35],减少吉非替尼的耐药可能与抑制 cMet 通路逆转^[36]、抑制 AMPK α 介导的 IGFBP1、

FOXO3a 的表达^[37]、抑制 AKT 介导的通路 MUC1,或抑制 STAT3/MMP9 通路和 EMT^[38]有关。

本研究以网络药理学方法探讨扶正抗癌方治疗 NSCLC 的作用机制。结果表明,扶正抗癌方治疗 NSCLC 的作用机制涉及多个活性成分、作用靶标和关键通路,为其药效物质基础与作用机制研究提供了参考。

参考文献:

- [1] DIDKOWSKA J, WOJCIECHOWSKA U, MANCZUK M, et al. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(8): 150.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] LEMJABBAR-ALAOUI H, HASSAN O, YANG Y W, et al. Lung cancer: biology and treatment options[J]. *Biochim Biophys Acta*. 2015, 1856(2): 189-210.
- [4] 辛晓丽,姜怡,沈丽萍,等. 中医药辅助治疗600例老年非小细胞肺癌患者的生存分析[J]. *中医杂志*, 2019, 60(1): 31-35.
- [5] 周珍,张莹雯. 中医药在肺癌靶向治疗中研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(9): 167-170.
- [6] YANG X B, WU W Y, LONG S Q, et al. *Fuzheng Kang'ai* decoction combined with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16: 146.
- [7] 吴万垠,杨小兵,龙顺钦,等. 扶正抗癌方联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌优势人群与非优势人群的比较[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(9): 2152-2154.
- [8] YANG X B, CHAI X S, WU W Y, et al. Gefitinib plus *Fuzheng Kang'ai* formula in patients with advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation: A randomized controlled trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(10): 734-740.
- [9] 赵越洋,周宇姝,吴万垠. 扶正抗癌方通过DNMT1-p21通路对A549细胞增殖的影响[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(2): 36-39.
- [10] 黎金华,吴万垠,杨小兵. 扶正抗癌方通过PTEN/PI3K/Bad通路调控肺癌A549细胞增殖与凋亡[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(21): 98-103.
- [11] WANG S M, LONG S Q, XIAO S J. Decoction of Chinese herbal medicine *Fuzheng Kang-Ai* induces lung cancer cell apoptosis via STAT3/Bcl-2/Caspase-3 pathway[J]. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 25: 8567905.
- [12] 蒋景华. 人参的药理作用和临床应用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2004, 13(7): 956-957.
- [13] 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.
- [14] 王骁,范焕芳,李德辉,等. 白花蛇舌草的抗癌作用研究进展[J]. *中国药房*, 2019, 30(10): 1428-1431.

- [15] 王晓松, 严展鹏, 安振涛, 等. 龙葵碱抗肿瘤作用的研究进展[J]. 吉林中医药, 2016, 36(10): 1075-1077.
- [16] 刘媛, 钱荣康, 钱荣华. 石见穿及其提取物抗肿瘤的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(30): 3417-3420.
- [17] 季漪, 吴勉华. 山慈菇化学成分及其抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 596-598.
- [18] 刘帆, 侯林, 张晓平, 等. 薏苡仁多糖抗肿瘤作用及免疫作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(3): 123-126.
- [19] 胡莹, 梅全喜. 蛇泡筋的本草考证及现代研究概况[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2764-2766.
- [20] 韦露秋, 方刚. 莪术有效成分抗肿瘤的细胞分子调控机制研究[J]. 广西中医药大学学报, 2019, 22(3): 71-73.
- [21] PORE M M, HILTERMANN T J, KRUYT F A, et al. Targeting apoptosis pathways in lung cancer[J]. Cancer Lett, 2013, 332(2): 359-368.
- [22] YANG M, CHEN H, ZHOU L. Expression profile and prognostic values of STAT family members in non-small cell lung cancer[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8): 4866-4880.
- [23] WANG Y, CHEN L, PAN L, et al. The association between NFKB1-94ins/del ATTG polymorphism and non-small cell lung cancer risk in a Chinese Han population[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 5: 8153-8157.
- [24] KANI K, GARRI C, TIEMANN K, et al. JUN-Mediated downregulation of EGFR signaling is associated with resistance to gefitinib in EGFR-mutant NSCLC cell lines[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(8): 1645-1657.
- [25] GADGEEL S M, WOZNIAK A. Preclinical rationale for PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors as therapy for epidermal growth factor receptor inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(4): 322-332.
- [26] SHI Y, ZHU S, YANG J. Investigation of potential mechanisms associated with non-small cell lung cancer[J]. J Comput Biol, 2020, 27(9): 1433-1442.
- [27] ZHOU H, LUO M, WEN Y. Expression of TLR5 in different types of non-small cell lung cancer cell lines and its activation mechanism [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2015, 18(1): 8-15.
- [28] SHIN D H, JO J Y, HAN J Y. Dual targeting of ERBB2/ERBB3 for the treatment of SLC3A2-NRG1-mediated lung cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(9): 2024-2033.
- [29] CIUFFREDA L, INCANI U C, STEELMAN L S. Signaling intermediates (MAPK and PI3K) as therapeutic targets in NSCLC[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(24): 3944-3957.
- [30] VORONKOV A, KRAUSS S. Wnt/beta-catenin signaling and small molecule inhibitors[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(4): 634-664.
- [31] ZHANG B, TAO F, ZHANG H. Metastasis-associated protein 2 promotes the metastasis of non-small cell lung carcinoma by regulating the ERK/AKT and VEGF signaling pathways[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 4899-4908.
- [32] KATZ LH, LI Y, CHEN JS, et al. Targeting TGF- β signaling in cancer[J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(7): 743-760.
- [33] 李龙妹, 吴万垠, 龙顺钦, 等. 扶正抗癌方抑制PC9细胞转移的分子机制[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2021-2025.
- [34] 李龙妹, 吴万垠, 王苏美, 等. 扶正抗癌方诱导H1650细胞凋亡的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 106-110.
- [35] 杨小兵, 陈晓, 龙顺钦, 等. 扶正抗癌方联合吉非替尼对肺癌A549细胞的影响及机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1340-1344.
- [36] 李龙妹, 吴万垠, 杨小兵, 等. 扶正抗癌方通过cMet通路逆转H1650细胞对吉非替尼耐药的研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2318-2321.
- [37] ZHENG F, WU J J, LI X. Chinese herbal medicine Fuzheng Kang-Ai decoction inhibited lung cancer cell growth through AMPK α -mediated induction and interplay of IGFBP1 and FOXO3a[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 23: 5060757.
- [38] LI L M, WANG S M, ZHENG F. Chinese herbal medicine Fuzheng Kang-Ai decoction sensitized the effect of gefitinib on inhibition of human lung cancer cells through inactivating PI3K/Akt-mediated suppressing MUC1 expression[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 194: 918-929.

(编辑: 梁进权)