

基于生信分析的炎症性肠病-结直肠癌转化关键基因及防治中药筛选

李浩然¹, 张恩欣^{2,3} (1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 3. 广州中医药大学深圳医院, 广东 深圳 518000)

摘要: **目的** 通过生信分析筛选参与炎症性肠病-结直肠癌转化的关键基因, 并预测具有防治作用的中药。**方法** 从基因表达综合数据库(Gene expression omnibus database, GEO)下载炎症性肠病芯片 GSE75214 及结直肠癌芯片 GSE44861, 使用 R 软件筛选共同差异表达基因(Differential expressed genes, DEGs); 通过 STRING 11.0 数据库及 Cytoscape 3.7.2 软件分析 DEGs 中的关键基因; 利用 GraphPad Prism 9.0.2 软件分别验证关键基因在炎症性肠病芯片 GSE9452 及 Oncomine 数据库结直肠癌数据集中的表达情况, 最终获得参与炎症性肠病-结直肠癌转化的关键基因。将关键基因导入医学本体信息检索数据库(Coremine Medical), 筛选具有防治作用的中药。**结果** 共筛选出参与炎症性肠病-结直肠癌转化的差异基因 173 个, 筛选并验证后得到 9 个关键基因, 包括 CD44、CXCL8、TIMP1、COL1A1、CXCL1、MMP3、PTGS2、MMP7、SERPINE1, 其生物作用主要涉及细胞外基质形成与降解、炎性反应、血栓形成。筛选得到包括黄芩、大黄、山慈菇等在内的具有防治炎症性肠病-结直肠癌转化作用的中药共 58 味。**结论** 基于生信分析初步预测得到参与炎症性肠病-结直肠癌转化的关键基因及具有防治作用的中药, 可为相关中药新药开发提供靶标及研究思路。

关键词: 炎症性肠病; 结直肠癌; 转化; 关键基因; 防治中药; 生信分析; 黄芩; 大黄; 山慈菇

中图分类号: R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)03-0372-08

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.03.014

Screening of Key Genes and Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicines for Inflammatory Bowel Disease-Colorectal Cancer Transformation Based on Bioinformatics Analysis

LI Haoran¹, ZHANG Enxin^{2,3} (1.The First Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 3. Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518000 Guangdong, China)

Abstract: Objective To screen the key genes causing inflammatory bowel disease-colorectal cancer (IBD-CRC) transformation by bioinformatics analysis and to predict the traditional Chinese medicines (TCM) with preventive and curative effects. **Methods** IBD chip GSE75214 and CRC chip GSE44861 were downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO) database, and differential expressed genes (DEGs) were screened by R software. Key genes in DEGs were analyzed by STRING database and Cytoscape software. The expression of key genes in IBD chip GSE9452 and CRC data concentration of Oncomine database was verified by GraphPad Prism software, and eventually obtained key genes involved in the IBD-CRC transformation. Key genes were imported into Coremine Medical database to screen TCM with preventive and curative effects. **Results** A total of 173 differential genes

收稿日期: 2021-07-01

作者简介: 李浩然, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤疾病。Email: lijiaoyi096@126.com。通信作者: 张恩欣, 男, 硕士, 主任中医师, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤的基础与临床研究。Email: ergep53@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(82074382); 周岱翰国医大师传承工作室项目(20200886); 深圳“三名工程”广州中医药大学周岱翰国医大师中医肿瘤团队项目(201876103); 广州中医药大学一流学科研究重大项目(A1-AFD018181A29); 岭南中医肿瘤学术流派传承工作室项目(2016LP03)。

involved in IBD-CRC transformation were screened out, and 9 key genes were obtained after screening and verification, including CD44, CXCL8, TIMP1, COL1A1, CXCL1, MMP3, PTGS2, MMP7 and SERPINE1 and its biological effects mainly involve the formation and degradation of extracellular matrix (ECM), inflammatory reaction and thrombosis. A total of 58 herbal drugs with preventive and curative effects on IBD-CRC transformation were screened, including Radix Scutellariae, Radix et Rhizoma Rhei and Pseudobulbus Cremastrae seu Pleiones.

Conclusion The preliminary prediction of key genes involved in the IBD-CRC transformation and the TCM herbal medicines with preventive and curative effects based on the bioinformatics analysis can provide targets and research ideas for the development of new TCM.

Keywords: inflammatory bowel disease (IBD); colorectal cancer (CRC); transformation; key genes; prevention and treatment of traditional Chinese medicines (TCM); bioinformatics analysis; Radix Scutellariae; Radix et Rhizoima Rhei; Pseudobulbus Cremastrae seu Pleiones

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一类免疫相关性的肠道非特异炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病^[1], 临床以慢性腹痛、腹泻、黏液脓血便等表现为主^[2]。Meta 分析^[3]显示, 炎症性肠病患者发生结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)的风险增加。因此, 本研究拟基于生信分析获取炎症性肠病与结直肠癌样本的转录组数据, 提取差异表达基因(Differential expressed genes, DEGs), 并分析其中的关键基因, 探究炎症性肠病-结直肠癌转化的关键靶点。中医学强调“治未病”思想, 在已知炎症性肠病与结直肠癌存在疾病传变关系的前提下, 尝试基于炎症性肠病-结直肠癌转化的关键靶点, 筛选具有防治作用的中药, 以期为后续临床应用及实验研究提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 数据库、软件及研究步骤 本研究所用数据库、软件及其网址、功能注释见表 1, 研究基本步骤见图 1。

表 1 数据库、软件及其网址、功能注释

Table 1 Databases/software and their websites as well as functions

序号	数据库/软件	网址	功能注释
1	GEO	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/	实验集、验证集芯片下载
2	Oncomine	https://www.oncomine.org	验证集数据下载
3	R 4.0.3	https://www.r-project.org/	统计分析及差异基因筛选
4	STRING 11.0	https://string-db.org	蛋白互作(PPI)网络构建
5	Cytoscape 3.7.2	https://cytoscape.org/	关键基因筛选及可视化
6	GraphPad Prism 9.0.2	https://www.graphpad.com/	统计分析及统计结果可视化
7	Coremine Medical	https://coremine.com/	中药筛选

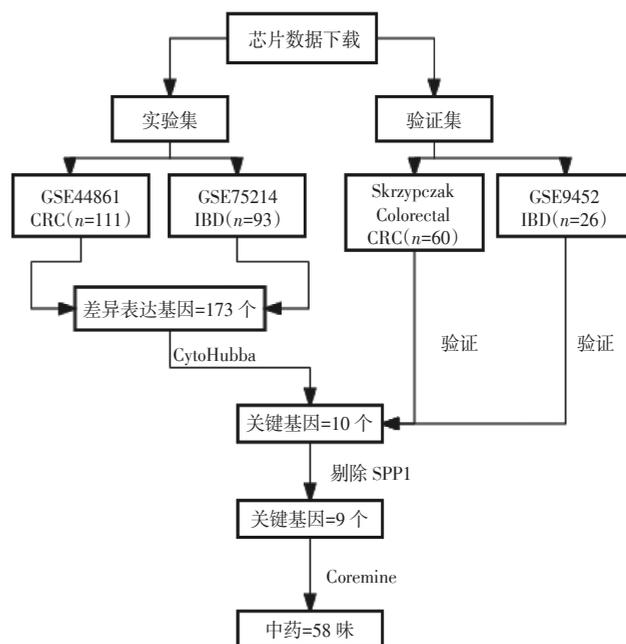


图 1 研究步骤

Figure 1 The study procedure

1.2 获取芯片数据 从基因表达综合数据库(Gene expression omnibus database, GEO)中下载结直肠癌 mRNA 芯片 GSE44861、炎症性肠病 mRNA 芯片 GSE75214 作为实验集; 以炎症性肠病芯片 GSE9452 及结直肠癌数据集 Oncomine 数据库的 Skrzypczak Colorectal Statistics 数据集^[4]作为验证集。

1.3 DEGs 筛选 应用 R 4.0.3 软件分别筛选结直肠癌芯片 GSE44861、炎症性肠病芯片 GSE75214 阳性样本与正常样本的 DEGs, 筛选条件为差异倍数绝对值(Abs log2Fold Change) > 1 且校正 P < 0.05。然后再利用 R 软件筛选 2 块芯片 DEGs 的交集, 除前述条件外, 交集 DEGs 同时须满足表达上调、下调方向

一致。

1.4 关键基因筛选 将交集 DEGs 导入 STRING 11.0 数据库，绘制蛋白互作 (Protein-protein interaction, PPI) 网络；以数据格式输出 PPI 关系后，采用 Cytoscape 3.7.2 软件实现可视化；使用 CytoHubba 插件基于 Degree 算法筛选出 DEGs PPI 中的前 10 位关键基因^[5]。

1.5 关键基因验证 将炎症性肠病芯片 GSE9452、Skrzypczak Colorectal Statistics 结直肠癌数据集作为验证集，通过探针技术及数据库获得关键基因在阳性样本与正常样本中的表达量；采用 GraphPad Prism 9.0.2 软件进行统计学分析，对阳性样本与正常样本的表达量进行非配对样本 *t* 检验，方差齐性检验未通过的采用 Welch 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义，结果以箱线图形式可视化。最后，将在 2 个验证集中的差异均具有统计学意义的关键基因作为本研究筛选结果，认为这些关键基因可能参与炎症性肠病-结直肠癌的转化过程。

1.6 中药筛选 将“1.5”项下验证后的关键基因作

为预测靶标，在医学本体信息检索数据库 (Coremine Medical) 中按照 $P < 0.05$ 且药物被《中华人民共和国药典》^[6] 收录为条件，筛选对各预测靶标具有生物学效应的前 10 位中药，统计频数，并利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建中药-靶点网络。

2 结果

2.1 芯片数据 实验集结直肠癌芯片 GSE44861 包含 56 个结直肠癌组织及 55 个结直肠癌旁组织；炎症性肠病芯片 GSE75214 包含 82 个炎症性肠病肠上皮组织及 11 个正常肠上皮组织。验证集炎症性肠病芯片 GSE9452 包含 21 个炎症性肠病肠上皮组织及 5 个正常肠上皮组织；结直肠癌数据集 Skrzypczak Colorectal Statistics 包含 36 个结直肠癌组织及 24 个结直肠癌旁组织。

2.2 DEGs 筛选 结果见图 2、图 3。通过与正常样本对比分析，GSE44861 芯片获得结直肠癌 DEGs 424 个，GSE75214 芯片获得炎症性肠病 DEGs 1 175 个，按照“1.3”项下条件筛选后最终得到交集 DEGs 173 个。

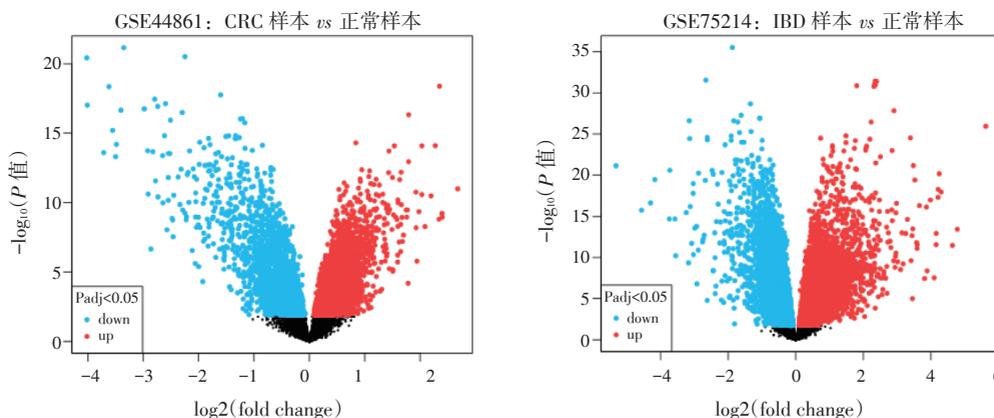


图 2 结直肠癌 (CRC)、炎症性肠病 (IBD) 差异表达基因火山图

Figure 2 Differential expressed genes of colorectal cancer (CRC) and inflammatory bowel disease (IBD) volcano plots

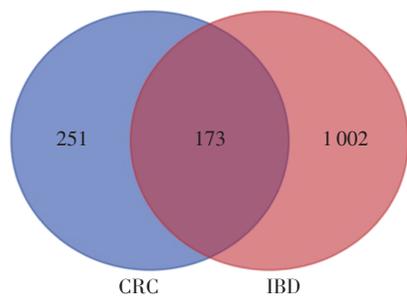


图 3 结直肠癌 (CRC)、炎症性肠病 (IBD) 差异表达基因交集韦恩图

Figure 3 Intersection of differential expressed genes of colorectal cancer (CRC) and inflammatory bowel disease (IBD) venn diagrams

2.3 炎症性肠病-结直肠癌转化关键基因 将交集 DEGs 导入 STRING 11.0 数据库，以数据格式输出 PPI 关系后，利用 Cytoscape 3.7.2 软件的 CytoHubba 插件计算出前 10 位关键基因：CD44、CXCL8、TIMP1、SPP1、COL1A1、CXCL1、MMP3、PTGS2、MMP7、SERPINE1。关键基因网络可视化见图 4，其度值、变化情况、功能注释等见表 2。

2.4 关键基因验证 验证集炎症性肠病芯片 GSE9452 统计分析结果显示，前 10 位关键基因中除 SPP1 外，其余 9 个关键基因的表达量在炎症性肠病与正常肠上皮组织间的差异具有统计学意义，表现为在

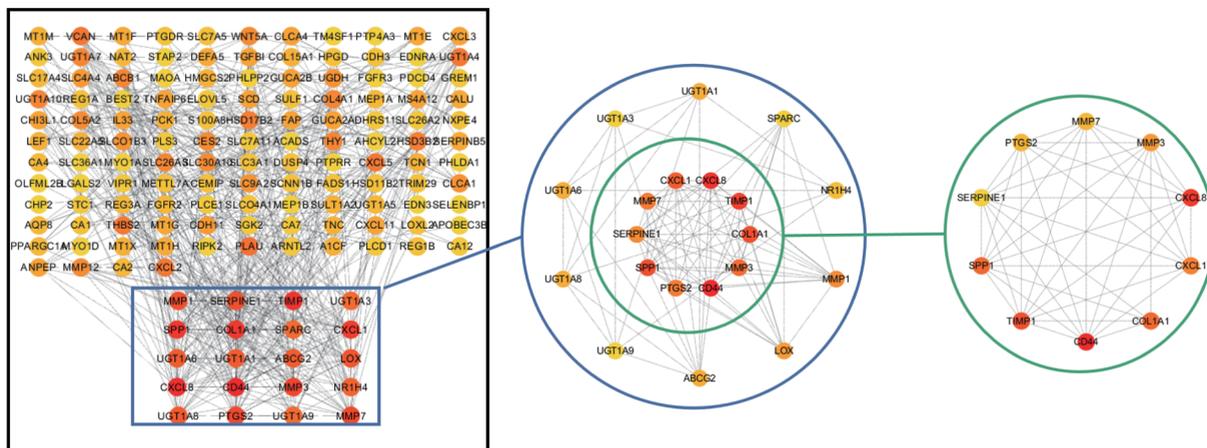


图 4 炎症性肠病-结直肠癌转化关键基因(前 10 位)网络图
Figure 4 Top 10 hub genes of IBD- CRC transformation network

表 2 炎症性肠病-结直肠癌转化关键基因(前 10 位)信息表
Table 2 Top 10 hub genes of IBD- CRC transformation information sheet

序号	基因名称	度值	变化情况	编码蛋白功能注释
1	CD44	28	上调	参与细胞黏附和迁移的细胞表面糖蛋白
2	CXCL8	25	上调	趋化因子、炎性反应的主要介质之一
3	TIMP1	24	上调	为基质金属蛋白酶的抑制剂
4	SPP1	23	上调	参与破骨细胞与矿化骨基质的连接
5	COL1A1	23	上调	参与编码 I 型胶原的前 α1 链
6	CXCL1	22	上调	参与炎症反应，为中性粒细胞的趋化剂
7	MMP3	21	上调	参与细胞外基质的降解过程，与肿瘤转移相关
8	PTGS2	20	上调	编码前列腺素生物合成的关键酶
9	MMP7	20	上调	参与细胞外基质的降解过程，与肿瘤转移相关
10	SERPINE1	19	上调	纤溶抑制剂，与血栓形成相关

炎症性肠病样本中显著上调，结果见图 5。Skrzypczak Colorectal Statistics 结直肠癌数据集统计分析结果显示，前 10 位关键基因的表达量在结直肠癌组织与癌旁组织间的差异具有统计学意义，表现为在结直肠癌样本中显著上调，结果见图 6。故综合实验集统计分析、CytoHubba Degree 算法、验证集统计分析 3 个维度，最终筛选出 CD44、CXCL8、TIMP1、COL1A1、CXCL1、MMP3、PTGS2、MMP7、SERPINE1 作为参与炎症性肠病-结直肠癌转化的关键基因。

2.5 抑制炎症性肠病-结直肠癌转化的中药筛选 基于“1.6”项下筛选条件，最终得到与 9 个炎症性肠病-结直肠癌转化关键基因相关的中药共 58 种。根据频数统计，其中黄芩、青风藤同时作用于 3 个靶点，大黄、丹参、粉草薺、茯苓、骨碎补、槲寄生、山慈菇、苏木、葶苈子同时作用于 2 个靶点，提示上述药物具有多靶点抑制炎症性肠病-结直肠癌

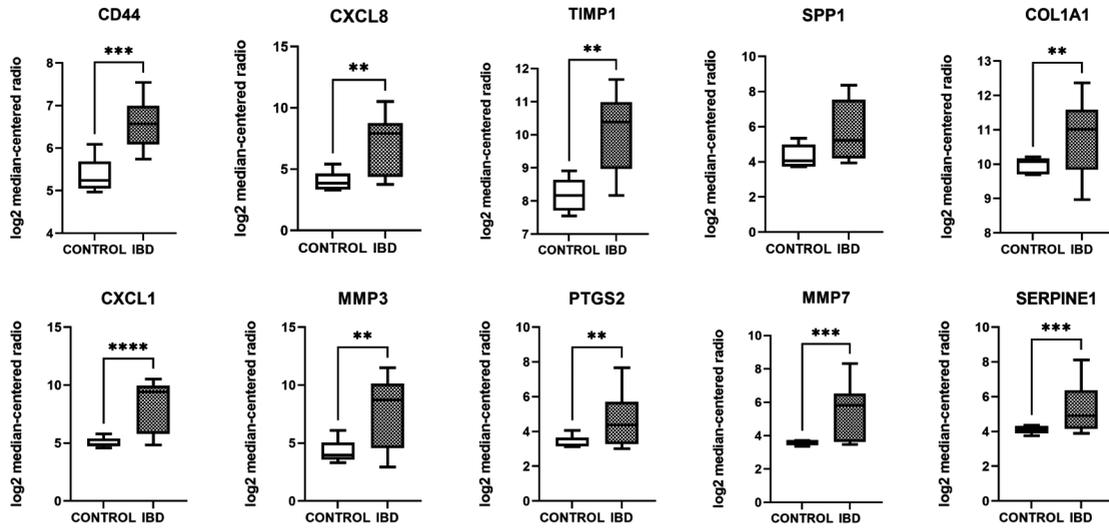
转化的潜能，见表 3、表 4。基于靶点编码蛋白的功能注释，将 9 个靶点分为 3 类，即参与细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 形成、降解生物过程的 MMP3、MMP7、TIMP1、CD44、COL1A1，参与炎症反应的 CXCL8、CXCL1、PTGS2，以及参与血栓形成的 SERPINE1，分别构建中药-靶点网络以展示中药治疗炎症性肠病-结直肠癌转化的机制分类，见图 7。

3 讨论

3.1 关键基因分析 本研究最终获得 9 个参与炎症性肠病-结直肠癌转化的关键基因，按照编码蛋白的功能分为 3 类，第 1 类参与细胞外基质 (ECM) 形成、降解生物过程，第 2 类参与炎症反应，第 3 类参与血栓形成。

在 ECM 形成、降解的生物过程中，COL1A1 编码的 I 型胶原是 ECM 的重要成分^[7]；MMP3、MMP7 代表的基质金属蛋白酶家族参与了 ECM 的降解^[8]；CD44 编码的 CD44 分子通过调节其效应细胞的 MMP 分泌过程干预 ECM 降解^[9]；而 TIMP1 作为 MMP 的抑制剂，一方面对 ECM 降解起抑制作用，同时又具有通过激活 YAP/TAZ 通路诱导细胞增殖的作用^[10]。上述以 MMP 为代表的 ECM 调控基因异常，最终导致 ECM 在功能与结构上发生重塑，主要表现为 ECM 过量沉积、肿瘤相关成纤维细胞异常富集诱导纤维化发生，以及 ECM 异常降解致细胞异常迁移的双重效应^[11-12]。上述改变为正常组织细胞的异型性转化及后续异型性细胞增殖，以及离开原发部位发生侵袭、迁移等生物学行为提供了有利的微环境^[13-14]，最终造成了炎症性肠病-结直肠癌的转化。

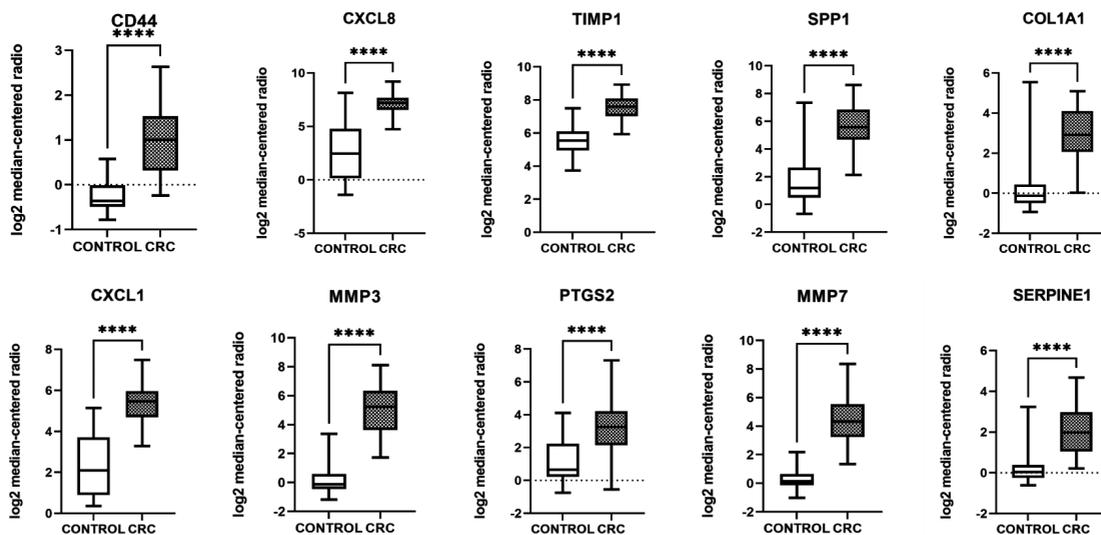
第 2 类关键基因中的 CXCL1、CXCL8 是趋化因



注: CONTROL 为正常样本, IBD 为炎症性肠病样本。**** $P < 0.0001$, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$

图 5 差异基因(前 10 位)在炎症性肠病验证集中的表达差异

Figure 5 Expression difference of top 10 DEGs in inflammatory bowel disease (IBD) validation set



注: CONTROL 为正常样本, CRC 为结肠直肠癌样本。**** $P < 0.0001$

图 6 差异基因(前 10 位)在结肠直肠癌验证集中的表达差异

Figure 6 Expression difference of top 10 DEGs in colorectal cancer (CRC) validation set

子配体家族中 α 类趋化因子的成员。肠道黏膜免疫反应的激活是炎症性肠病发生发展的直接原因, 以上述因子为代表的趋化因子则具有招募单核细胞与 T 细胞参与炎症性肠病的功能^[15]。动物实验^[16-17]发现, 趋化因子通过募集 Th 细胞产生白细胞介素, 并正反馈调节趋化因子持续释放这一过程, 促进了炎症性肠病恶化, 且趋化因子水平与炎症性肠病严重程度呈正相关。另一方面, 趋化因子可通过招募 Th 细胞分泌白细胞介素、协助血管内皮生长因子表达、协同 PTGS2 表达促血管生成等机制为富血管的肿瘤微环境形成提供帮助^[18-19]。故上述基因同样被认为在炎

症性肠病-结肠直肠癌的转化过程中发挥了关键作用。

SERPINE1 是纤溶酶原激活物抑制剂超家族成员, 其异常上调可导致机体纤溶系统功能抑制, 并导致血栓形成。血栓是炎症性肠病重要的肠外表现^[20]。Meta 分析^[21]显示, 炎症性肠病患者合并各种形式血栓的风险为正常人的 2.2 倍。而血栓所致的以慢性血管炎为特点的肠道微循环障碍为炎症性肠病的进展甚至向恶性疾病转化提供了基础^[22]。另一方面, 在肿瘤形成后, SERPINE1 介导的血栓形成与肿瘤发生血道转移等行为存在密切相关性^[23]。因此认为 SERPINE1 同样参与了炎症性肠病-结肠直肠癌的转化

过程。

能具有防治炎症性肠病-结直肠癌转化的潜在功效。

3.2 预测中药分析 基于关键基因预测得到的中药可

结合频数统计、基于功能分类的靶点-中药网络关

表 3 基于炎症性肠病-结直肠癌转化关键靶点的中药预测结果

Table 3 Predicted results of traditional Chinese medicine based on hub targets of IBD- CRC transformation

基因名称	相关中药
CD44	蔓荆子、骨碎补
CXCL8	豨薟草、鱼腥草、平贝母、山慈菇、姜黄、黄芩、苍术、赤芍、拳参、南板蓝根
TIMP1	粉草薜、佛手、黄柏、葶苈子、青风藤、鳖甲、槲寄生、珍珠、忍冬藤、苏木
COL1A1	阿胶、葶苈子、党参、酸枣仁、黄药子、三七、山楂、鹿茸、葛根、丹参
CXCL1	合欢花、穿山龙、地榆、夏枯草
MMP3	粉草薜、红豆蔻、青风藤、槲寄生、桂枝、远志、枸杞子、黄芪、骨碎补、西红花
PTGS2	山慈菇、黄芩、青风藤、大豆黄卷、紫花前胡、山药、茯苓、人参、冬虫夏草、牡丹皮
MMP7	土木香、蟾酥、苏木、紫草、大黄、茯苓
SERPINE1	丹参、黄芩、干漆、黄蜀葵花、蕲蛇、川芎、羌藟子、大黄、益母草

表 4 炎症性肠病-结直肠癌转化关键靶点相关中药频数统计表

Table 4 Frequency of traditional Chinese medicine statistical table

中药	频数/个	相关基因	中药	频数/个	相关基因	中药	频数/个	相关基因	中药	频数/个	相关基因
黄芩	3	CXCL8、PTGS2、SERPINE1	赤芍	1	CXCL8	豨薟草	1	CXCL8	夏枯草	1	CXCL1
青风藤	3	TIMP1、MMP3、PTGS2	羌藟子	1	SERPINE1	鱼腥草	1	CXCL8	远志	1	MMP3
大黄	2	MMP7、SERPINE1	川芎	1	SERPINE1	平贝母	1	CXCL8	黄芪	1	MMP3
丹参	2	COL1A1、SERPINE1	穿山龙	1	CXCL1	姜黄	1	CXCL8	西红花	1	MMP3
粉草薜	2	TIMP1、MMP3	大豆黄卷	1	PTGS2	拳参	1	CXCL8	紫花前胡	1	PTGS2
茯苓	2	PTGS2、MMP7	党参	1	COL1A1	南板蓝根	1	CXCL8	山药	1	PTGS2
骨碎补	2	CD44、MMP3	地榆	1	CXCL1	黄柏	1	TIMP1	人参	1	PTGS2
槲寄生	2	TIMP1、MMP3	冬虫夏草	1	PTGS2	珍珠	1	TIMP1	牡丹皮	1	PTGS2
山慈菇	2	CXCL8、PTGS2	佛手	1	TIMP1	忍冬藤	1	TIMP1	土木香	1	MMP7
苏木	2	TIMP1、MMP7	干漆	1	SERPINE1	酸枣仁	1	COL1A1	紫草	1	MMP7
葶苈子	2	TIMP1、COL1A1	葛根	1	COL1A1	黄药子	1	COL1A1	黄蜀葵花	1	SERPINE1
阿胶	1	COL1A1	枸杞子	1	MMP3	三七	1	COL1A1	蕲蛇	1	SERPINE1
鳖甲	1	TIMP1	桂枝	1	MMP3	山楂	1	COL1A1	益母草	1	SERPINE1
苍术	1	CXCL8	合欢花	1	CXCL1	鹿茸	1	COL1A1	红豆蔻	1	MMP3
蟾酥	1	MMP7	蔓荆子	1	CD44						

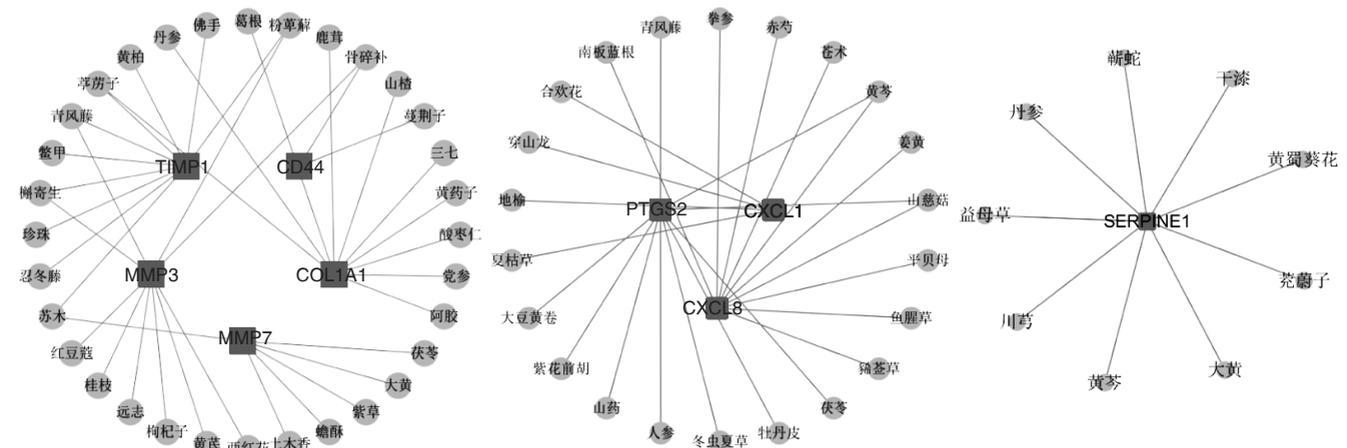


图 7 基于炎症性肠病-结直肠癌转化关键靶点功能聚类的中药-靶点网络图

Figure 7 Traditional Chinese medicine-targets network based on functional clustering of hub targets of IBD-CRC transformation

系、药物归经以及临床应用的实际情况，首先对结果中的黄芩、大黄、姜黄、拳参、茯苓、槲寄生、山慈菇、苏木、忍冬藤、三七、山楂、苍术、赤芍、丹参、川芎、黄芪、西红花、党参、地榆、山药、人参、牡丹皮、土木香、紫草、佛手、干漆、葛根、枸杞子、红豆蔻、蟾酥等共计 30 味中药进行分类分析。结果发现，所预测中药针对炎症性肠病-结直肠癌转化的治法主要分为以下 5 类：(1)解毒祛瘀。即以有毒之品攻散瘀毒，药选山慈菇、蟾酥。(2)清热燥湿。即以苦寒之品祛除湿热病邪，药选黄芩、大黄、拳参、忍冬藤、葛根等。(3)清热凉血。以苦寒之品治疗血热出血诸证，药选地榆、牡丹皮、赤芍、紫草等。(4)活血理气。以活血理气之品调畅气机、活血散瘀，药选姜黄、苏木、三七、川芎、西红花、土木香、佛手、红豆蔻、干漆、丹参等。(5)健脾扶正。以健运脾胃之品恢复脾胃运化功能，并化生正气以御病邪，药选茯苓、槲寄生、山楂、苍术、黄芪、党参、山药、人参、枸杞子等。根据炎症性肠病的临床表现，辨病当属中医学“痢疾”范畴，有关研究^[24]对大量 UC 患者进行辨证分型发现大肠湿热、脾胃虚弱、肝郁脾虚、脾肾两虚为其主要证型，故本研究最终筛选的药物与 UC 辨证分型紧密切合，具有应用意义。另外，结合金元时期的著名医家刘河间阐发内经“溲而便血，气行血止”理论，强调治痢应注意平调气血关系，故认为 5 类药物中的活血理气类具有特别的应用价值。以山慈菇、蟾酥为代表的解毒祛瘀药物，已被证实可通过提高环磷酸腺苷(cAMP)水平抑制细胞增殖，上调 Cyt-C、Bax、Caspase-3 表达诱导细胞凋亡等多重机制^[25-26]阻碍炎症性肠病-结直肠癌转化进程。

中药具有多成分、多靶点、多途径的特点，本研究结果中的黄芩、大黄、山慈菇等能够通过多靶点干预炎症性肠病-结直肠癌转化。黄芩味苦、性寒，主归肺、肠二经，为中药治痢要药，参与临床治痢专方葛根芩连汤、黄芩汤等多方组成。结合本研究结果，其预防炎症性肠病-结直肠癌转化的机制可能为抑制炎症反应、抗血栓形成，其中黄芩下调 UC 患者白细胞介素家族表达水平^[27]，通过主要活性成分黄芩素与 PTGS2 结合治疗 PTGS2 介导的细胞损伤^[28]等机制均已被相关药理研究证明。大黄味苦、性寒，主归脾、胃、肠经，兼具清热、活血、利湿、凉血、止血、祛瘀等功效，充分体现中药干预疾病多靶点、多途径的特点，本研究中其预防炎症性肠病-

结直肠癌转化的可能机制为调节 ECM 形成及降解过程、抗血栓形成。相关研究显示，大黄可通过调节 MMP 水平减轻 ECM 的成纤维细胞浸润程度以达到延缓纤维化的作用^[29]，且大黄还可通过降低分化簇 62P (CD62P)含量、降低血小板活化程度等机制抑制血栓形成^[30]。山慈菇味甘、性辛，主归肝、脾经，具有祛瘀解毒的功效，主要作用于趋化因子及 PTGS2 诱导的炎症反应^[31]。

综上所述，本研究通过生信分析初步预测导致炎症性肠病-结直肠癌转化的关键基因，筛选了具有防治炎症性肠病-结直肠癌转化的中药，并揭示作用的潜在靶标及生物学过程，相关结果有待后续通过实验及临床研究加以验证，以期为相关中药新药开发提供参考。

参考文献：

- [1] SOUZA H S, FIOCCHI C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art[J]. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2016, 13(1): 13-27.
- [2] BAO C H, LIU P, LIU H R, et al. Differences in regional homogeneity between patients with Crohn's disease with and without abdominal pain revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. *Pain*, 2016, 157(5): 1037-1044.
- [3] EADEN J A, ABRAMS K R, MAYBERRY J F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2001, 48(4): 526-535.
- [4] SKRZYPCZAK M, GORYCA K, RUBEL T, et al. Modeling oncogenic signaling in colon tumors by multidirectional analyses of microarray data directed for maximization of analytical reliability[J]. *Plos One*, 2010, 5(10): e13091
- [5] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. *Bmc Systems Biology*, 2014, 8(4): 4-11.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1-19.
- [7] MA H P, CHANG H L, BAMODU O A, et al. Collagen 1A1 (COL1A1) is a reliable biomarker and putative therapeutic target for hepatocellular carcinogenesis and metastasis[J]. *Cancers*, 2019, 11(6): 786-800.
- [8] LIAO W T, YE Y P, DENG Y J, et al. Metastatic cancer stem cells: from the concept to therapeutics[J]. *American Journal of Stem Cells*, 2014, 3(2): 46-62.
- [9] YASUDA T, POOLE A R, SHIMIZU M, et al. Involvement of CD44 in induction of matrix metalloproteinases by a COOH-terminal heparin-binding fragment of fibronectin in human articular cartilage in culture[J]. *Arthritis and Rheumatology*, 2014, 48(5): 1271-1280.
- [10] ANDO T, CHARINDRA D, SHRESTHA M, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 promotes cell proliferation through YAP/TAZ

- activation in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 37(2): 263-270.
- [11] 高媛, 武越歆, 韩莹莹, 等. 细胞外基质与肿瘤相关成纤维细胞[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2017, 44(8): 660-671.
- [12] JONES V A, PATEL P M, GIBSON F T, et al. The role of collagen XVII in cancer: squamous cell carcinoma and beyond[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10(352): 352-360.
- [13] LU P F, WEAVER V M, WERB Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression[J]. *Journal of Cell Biology*, 2012, 196(4): 395-406.
- [14] KALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16(9): 582-598.
- [15] GIRI J, DAS R, NYLEN E, et al. CCL2 and CXCL12 derived from mesenchymal stromal cells cooperatively polarize IL-10⁺ tissue macrophages to mitigate gut injury—sciencedirect[J]. *Cell Reports*, 2020, 30(6): 1923-1934.
- [16] LEE D S, LEE K L, JEONG J B, et al. Expression of chemokine CCL28 in ulcerative colitis patients[J]. *Gut and Liver*, 2020, 15(1): 147-154.
- [17] TRIVEDI P J, ADAMS D H. Chemokines and chemokine receptors as therapeutic targets in inflammatory bowel disease; pitfalls and promise[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, 12(2): 641-652.
- [18] GROSSMAN J G, NYWENING T M, BELT B A, et al. Recruitment of CCR2⁺ tumor associated macrophage to sites of liver metastasis confers a poor prognosis in human colorectal cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(9): 1-11.
- [19] OURA K, KATO T, OHBA H, et al. Evaluation of intraplaque neovascularization using superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasonography[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(9): 2348-2353.
- [20] BHAKTA A, TAFEN M, AHMED M, et al. Risk of catheter-associated deep venous thrombosis in inflammatory bowel disease[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2014, 57(12): 1379-1383.
- [21] YUHARA H, STEINMAUS C, CORLEY D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 37(10): 953-962.
- [22] NGUYEN G C, BERNSTEIN C N, BITTON A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: canadian association of gastroenterology[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 835-848.
- [23] PAVON M A, ARROYO I, CESPEDES M V, et al. uPA/uPAR and SERPINE1 in head and neck cancer: role in tumor resistance, metastasis, prognosis and therapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 57351-57366.
- [24] 陈新林, 张长荣, 王丹丹, 等. 溃疡性结肠炎证候分布的文献研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2): 378-381.
- [25] 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.
- [26] 陈瀛澜, 郝艳艳, 郭夫江, 等. 蟾酥化学成分及药理活性研究进展[J]. *中草药*, 2017, 48(12): 2579-2588.
- [27] 陈勇华, 曹群奋, 洪琼怪, 等. 黄芩汤辅助柳氮磺吡啶对溃疡性结肠炎患者血清TNF- α 及白介素族水平影响研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2): 500-503.
- [28] 仝艳, 李晓飞, 王宪龄. 柴胡-黄芩药对主要成分与环氧化酶-2的相互作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(15): 99-103.
- [29] 章学林, 王玉凤, 梁晓强, 等. 大黄及大黄素对大鼠胰腺细胞外基质降解作用的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2012, 46(6): 95-97.
- [30] 刘雷, 张岚, 法宪恩, 等. 大黄对大鼠冠脉血栓形成的影响及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(6): 1094-1096.
- [31] 阮小丽, 施大文. 山慈菇的抗肿瘤及抑菌作用[J]. *中药材*, 2009, 32(12): 1886-1888.

(编辑: 邹元平)