

基于分子对接及网络药理学方法研究附子理中汤 治疗晚期胃癌的作用机制*

熊佳惠¹, 侯恩存², 唐友明², 郑景辉¹, 徐旭¹, 罗飞凤¹

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530000; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011

摘要: 目的: 基于分子对接与网络药理学的方法, 探讨附子理中汤治疗晚期胃癌的作用机制。方法: 第一, 通过 TCMSp 数据库、Drug Bank 数据库和 Pharm Mapper 平台对附子理中汤所含化学活性成分进行筛选并获取其作用靶点, 再利用 GAD 数据库、OMIM 数据库、CTD 数据库获得胃癌的相关靶点; 第二, 利用 Draw Ven Diagram 平台制作韦恩图, 获得两者的交集靶点蛋白, 通过 Cytoscape3. 5. 1 软件构建出蛋白互作图; 第三, 通过 DAVID 分析工具和 KOBAS3. 0 软件对搜集到的靶点蛋白从生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组分 (cellular component, CC) 三方面进行基因本体功能富集分析和 KEGG 通路分析; 第四, 利用 PDB 数据库、Systems Dock Web Site 数据库集进行受体-配体的分子对接, 并分析 docking scores, 验证附子理中汤治疗晚期胃癌的临床疗效。结果: 从 TCMSp 数据库筛选出附子理中汤的 147 种化学成分, 预测到 4 791 个靶点, 通过 CTD、OMIM 筛选出 28 006 个与胃癌相关的靶点, 韦恩图显示 346 个潜在靶标。结论: 附子理中汤可能通过细胞基质黏附、端粒酶活性的阳性调节、脂肪酸生物合成等生物过程而发挥作用, 其主要作用机制可能涉及 2-Oxocarboxylic acid metabolism (2-氧羧酸代谢) 信号通路和 Propanoate metabolism (丙酸盐代谢) 信号通路等分子通路等, 分子对接结果表明 STAT3 对接分数最高, 说明与附子理中汤有较好的结合性。

文献引用: 熊佳惠, 侯恩存, 唐友明, 等. 基于分子对接及网络药理学方法研究附子理中汤治疗晚期胃癌的作用机制 [J]. 中医学报, 2020, 35(1): 164-171.

关键词: 附子理中汤; 晚期胃癌; 分子对接; 网络药理学; 信号通路

DOI: 10. 16368/j. issn. 1674-8999. 2020. 01. 036

中图分类号: R289. 5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2020)01-0164-08

Study on the Mechanism of Fuzi Lizhong Decoction in the Treatment of Advanced Gastric Cancer Based on Molecular Docking and Network Pharmacology

XIONG Jiahui¹, HOU Encun², TANG Youming², ZHENG Jinghui¹, XU Xu¹, LUO Feifeng¹

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530000; 2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530011

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Fuzi Lizhong Decoction in treatment of advanced gastric cancer based on molecular docking and network pharmacology. Methods: Firstly, TCMSp database, DrugBank database and PharmMapper platform were used to screen the chemical active ingredients in Fuzi Lizhong Decoction and obtain its target. Then GAD database, OMIM database and CTD database were used to obtain the related target of gastric cancer; secondly, through Draw Ven Diagram to make Wayne map, the intersection target protein of the two was obtained, and the protein interaction map was constructed by the software of Cytoscape 3. 5. 1; thirdly, the target proteins collected from biological process (BP), molecular function (MF) and cell component (CC) were analyzed by David analysis tool and KOBAS3. 0 software; fourthly, PDB database and SystemsDock Web Site database were used to carry out receptor ligand molecular docking, and the docking scores were analyzed to verify the effectiveness of Fuzi Lizhong Decoction in the treatment of advanced gastric cancer. Results: 147 chemical components of Fuzi Lizhong Decoction were screened out from TCMSp database, of which 4791 targets were predicted. 28006 targets related to gastric cancer were screened out

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81860843); 广西自然科学基金项目(2017GXNSFAA198111)

through CTD and OMIM and 346 potential targets were shown in Wayne diagram. Conclusion: Fuzi Lizhong decoction may play a role through biological processes such as cell matrix adhesion, positive regulation of telomerase activity and fatty acid biosynthesis. Its main mechanism may involve molecular pathways such as 2-Oxocarboxylic acid metabolism and Propanoate metabolism. The results of molecular docking show that STAT3 docking points. The highest number indicates that it has a good combination with Fuzi Lizhong decoction.

Reference citation: XIONG Jiahui, HOU Encun, TANG Youming, et al. Study on the Mechanism of Fuzi Lizhong Decoction in the Treatment of Advanced Gastric Cancer Based on Molecular Docking and Network Pharmacology [J]. Acta Chinese Medicine, 2020, 35(1): 164-171.

Key words: Fuzi Lizhong Decoction; advanced gastric cancer; molecular docking; network pharmacology; signal pathway

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及病死率占恶性肿瘤第3位^[1]。我国也是胃癌高发地区之一。胃癌早期多无明显特殊症状,起病相对隐匿,大多数患者发现及确诊时已处于中晚期。目前,治疗胃癌的方法主要以手术、化疗、靶向药物为主,但复发转移率仍然很高,同时手术创伤性大,预后较差,化疗不良反应也较大。研究表明,在降低化疗不良反应发生率,提高患者免疫功能及改善生活质量方面,附子理中汤对晚期胃癌患者具有不可忽略的疗效^[2]。

附子理中汤出自《三因极一病证方论》,由附子、人参、干姜、甘草、白术等5味中药组成,方中附子散寒止痛、上助心阳、中温脾阳、下补肾阳,白术益气健脾、燥湿利水,干姜温中散寒,人参大补元气,炙甘草补脾益气、缓急止痛、调和诸药。诸药合用,共奏补虚回阳、温中散寒之功。闫岩等^[1]发现附子理中汤能够消除患者体内幽门螺杆菌、促进胃肠道蠕动、缓解疼痛、提高机体免疫力。目前,大多数研究通过动物实验探讨其治疗晚期胃癌的作用机制,但由于中药成分的复杂性和人类基因的多样性,附子理中汤治疗晚期胃癌的药理学机制尚未明确。本文旨在利用网络药理学及分子对接生物信息学技术进一步探讨附子理中汤治疗晚期胃癌的作用机制。

1 方法

1.1 附子理中汤所含活性成分与潜在靶点的筛选与预测 附子理中汤由5味中药组成,分别是人参、干姜、附子、白术、甘草。本文利用药理学数据库及网络分析平台 TCMSP、DrugBank 数据库和 PharmMapper 平台对附子理中汤所含活性成分进行筛选并预测其作用靶点,设定口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 为限定条件对所收集到的化学成分进行筛选。

中药方具有多成分、多靶点、多途径协同作用的特点^[3],因此,除了筛选中药方的有效成分外,还对其进行潜在治疗靶点的预测。将中药方化学成分结

构以 mol2 格式上传到 Pharm Mapper 平台服务器^[4],设定返回靶点数为300,并选择药效团模型作为设定条件,由该平台完成化学成分靶点的预测,从而得到有效成分作用的人源相关蛋白靶点。

1.2 胃癌相关靶点获取 通过 Pubmed Mesh 获取检索关键词,结果显示 Stomach Neoplasms、gastric cancer 等,使用现有的数据库 CTD、GAD 数据库、OMIM 数据库获取胃癌的相关靶点^[5],输入关键词 Stomach Neoplasms 并找到胃癌的相关基因,最后统计各个数据库搜集到的胃癌靶点并合并去重。

1.3 附子理中汤与胃癌相关靶点蛋白相互作用网络构建 为了解中药方成分及其相应目标在系统层面上的复杂相互作用关系,探讨附子理中汤治疗晚期胃癌的作用机制^[6]。本研究先通过 Uniprot 数据库对各中药成分的主要潜在作用靶点,进行靶点-基因名转换。然后使用转换获取的蛋白和胃癌相关靶点,通过 Draw Venn Diagram 平台制作韦恩图,获得相互交集的靶点蛋白,通过 STRING 数据库制作 PPI 网络图,设定过滤值 0.97 进行筛选,并利用 Cytoscape 软件将 PPI 网络图可视化^[7-8],进一步设定相互作用蛋白间的边的粗细及颜色、节点的颜色和大小,构建出中药方与胃癌的相互作用交集图。

1.4 附子理中汤治疗晚期胃癌预测靶标富集分析 使用 DAVID 在线分析工具,对以上 1.3 中获得的相关交集靶点蛋白进行基因本体富集(gene ontology, GO)分析,选择生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cellular component, CC)3个模块绘制成条形图。通过 KEGG 平台查找富集出来的生物通路图,并利用 Omicshare 将得到的 KEGG 生物途径结果制成气泡图,从而深刻地探讨附子理中汤治疗胃癌的相关机制。

1.5 分子对接 分子对接在设计新兴药物的研究中已经是相对成熟的技术,并且具有不可或缺的地位,通过受体的特征以匹配受体和药物分子之间的相互作用方式进行药物设计,通过 RCSB PDB 数据库输入相关蛋白质名字,然后转换成 PDB ID,在

Systems Dock Web Site 数据库上传 mol2 格式的化合物结构文件 绘制指定蛋白质的结构模型 通过调整 X-Y-Z 坐标和网格大小优化蛋白质结构绑定站点的位置 从内部蛋白质识别到结构映射系统中检索具有最佳分辨率的参考蛋白质结构 以进行对接模拟 对接完成后 搜集并分析 docking scores 佐证附子理中汤治疗晚期胃癌的合理性。

2 结果

2.1 中药方化学成分与潜在靶点相关信息

从附子理中汤的各味中药中搜集到 147 种潜在化学成分 另外还有少量药物相似指数不详的成分具有广泛的药理活性 同时也属于中药的典型成分 故把这些成分纳入其中用于进一步靶点预测^[6]。中药方中附子、人参、干姜、甘草、白术分别筛选到 21、22、5、92、7 个化学成分。通过上传 mol2 格式的化学成分到 Pharm Mapper 平台 返回的药物靶点数为 4 791 个 剔除重复及非人源靶点后共得出附子理中汤潜在影响的靶点蛋白共计 662 个。

2.2 胃癌的相关靶点信息

使用 OMIM 数据库^[5]、GAD 数据库、CTD 数据库获取胃癌相关靶点蛋白^[7-8] 合并去重后得到 28 006 个相关靶点。

2.3 蛋白互作网络图构建

为了进一步探讨附子理中汤对晚期胃癌化疗后减少不良反应、提高患者免疫力、改善生活质量的作用^[2] 用 662 个附子理中汤化学成分相关靶点和 28 006 个胃癌相关靶点为节点 建立附子理中汤成分靶点与晚期胃癌相关靶点相互交集的韦恩图(图 1)。结果显示 346 个交集靶点 其中这 346 个交集靶点是附子理中汤治疗胃癌的候选靶点。将交集靶点导入 string 数据库 选择 homo sapiens 生成蛋白质 PPI 网络图(图 2)^[9] 设定 0.99 的过滤值 通常正常过滤值 0~1 分 分值越大 表明两个基因靶点之间蛋白互作的可能性越大 筛选结果得出 346 个节点和 286 条边 分析该 PPI 网络中平均局部聚类系数为 0.242 平均节点度为 1.53 最短路径为 1.0~6.1 紧密中心性为 0.16~1.00 间接中心性为 0.01~0.83 网络中节点的度值曲线分布在 1~13 之间 中心性曲线和度值曲线接近于幂律分布^[10](图 3)。由此可见 附子理中汤中靶点蛋白与胃癌疾病靶点显著相关。利用 Cytoscape 软件对 string 网络图进行调节并分析 得到相互作用的蛋白图(图 4) 设置颜色从黄到红代表度值从小到大 根据度值的大小筛选出附子理中汤与胃癌相互作用的关键节点有 TP53、AKT1、CDKN1A、STAT3、BCL2L1、JUN、CCND1、EGF 等。

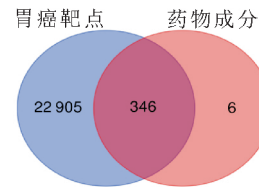


图 1 VENN 图

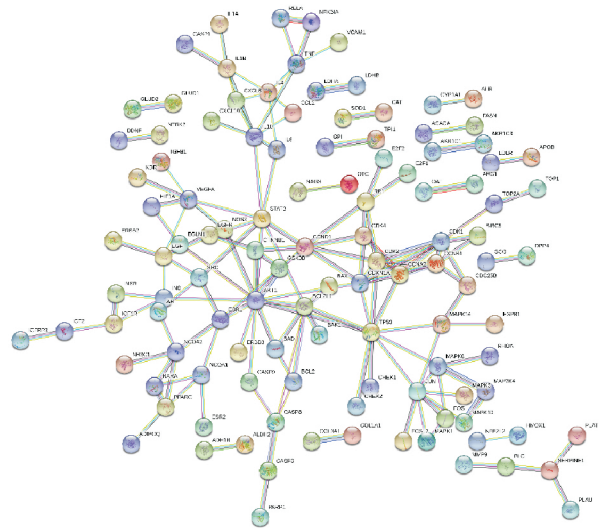


图 2 蛋白质-蛋白质相互作用网络图

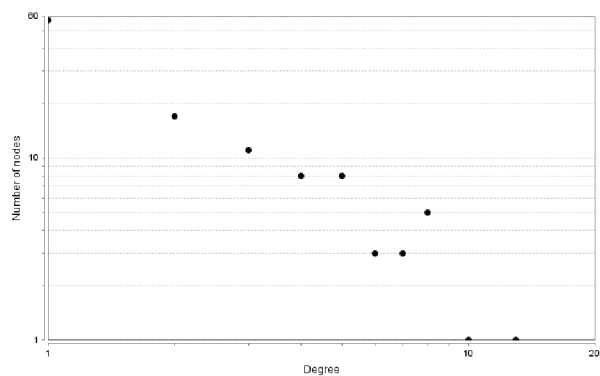


图 3 度值分布图

2.4 附子理中汤治疗胃癌靶点的富集分析

为了进一步探讨附子理中汤治疗胃癌的 346 个候选靶点的可能机制 使用 DAVID 及 KOBAS 软件对附子理中汤治疗胃癌的候选靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 生物途径分析。选择软件中生物过程、分子功能和细胞组分 3 个模块 根据 P 值大小选取排名前 20 位的条目绘制成条形图(图 5)。在生物过程中 细胞基质黏附、端粒酶活性的阳性调节、脂肪酸生物合成过程等排位靠前;在分子功能中 核激素受体结合、通道活性、L-乳酸脱氢酶活性等排在前面;在细胞组分中 主要包括顶端细胞、内质网膜、突触后膜。同时 通过 KEGG 分析显示 附子理中汤发挥作用的有 20 个生物途径(表 1) 将这些通路导入 Omicshare 生成气泡图(图 6) 节点的颜色与大小由

相关联基因的数量和 P 值决定,颜色从绿色到红色反映了 P 值从大到小,节点从小到大反映了相关联基因的数量从少到多^[9]。

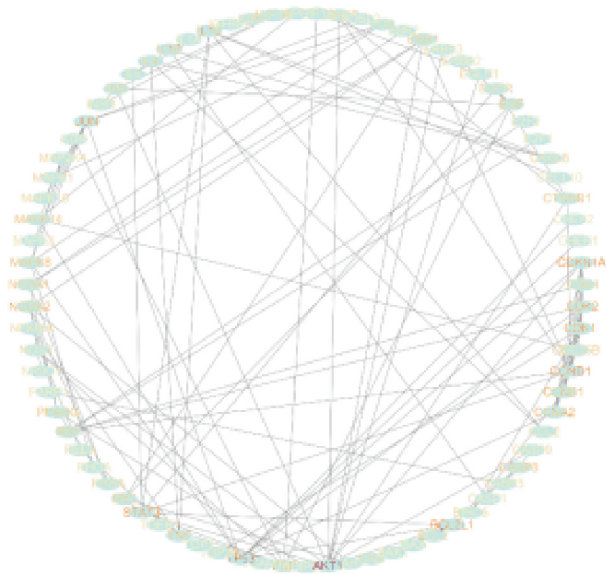
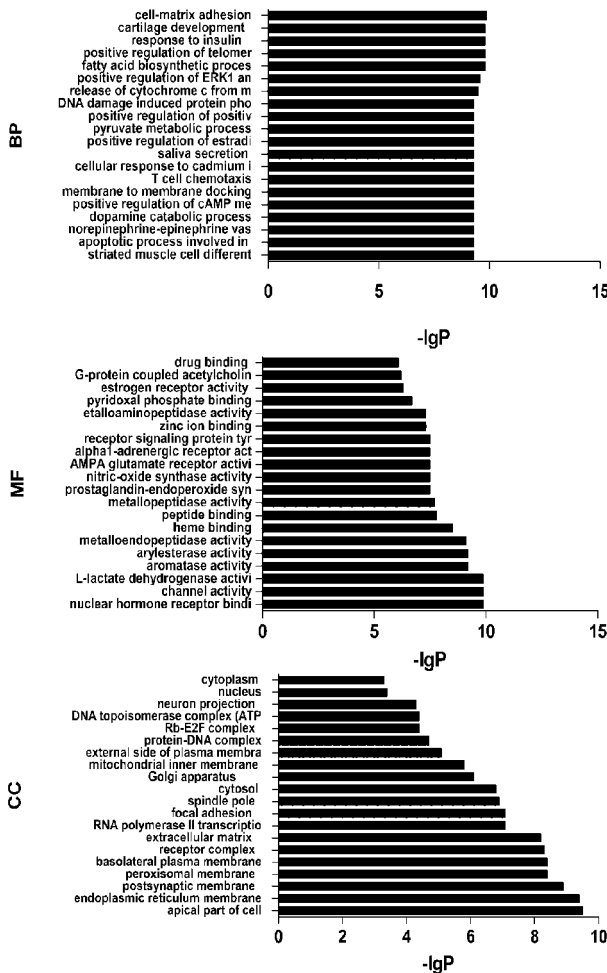


图4 附子理中汤对晚期胃癌作用靶点蛋白图



注: BP 为生物进程, MF 为分子功能, CC 为细胞组成
图5 附子理中汤治疗晚期胃癌候选靶点的 GO 富集

表1 附子理中汤对晚期胃癌作用靶点的 GO 分析

GO 分析编号	GO 分析分组	$-\lg P$
ssc04662	B cell receptor signaling pathway	0.014 0
ssc00270	Cysteine and methionine metabolism	0.010 0
ssc04622	RIG-I-like receptor signaling pathway	0.011 0
ssc00640	Propanoate metabolism	0.011 0
ssc04670	Leukocyte transendothelial migration	0.008 6
ssc04713	Circadian entrainment	0.008 3
ssc05211	Renal cell carcinoma	0.008 1
ssc04261	Adrenergic signaling in cardiomyocytes	0.007 4
ssc04922	Glucagon signaling pathway	0.007 3
ssc04064	NF-kappa B signaling pathway	0.004 7
ssc05010	Alzheimer's disease	0.004 4
ssc04923	Regulation of lipolysis in adipocytes	0.004 2
ssc04062	Chemokine signaling pathway	0.004 0
ssc04520	Adherens junction	0.003 9
ssc01210	2-Oxocarboxylic acid metabolism	0.003 4
ssc04720	Long-term potentiation	0.002 7
ssc04913	Ovarian steroidogenesis	0.002 2
ssc04664	Fc epsilon RI signaling pathway	0.001 8
ssc05230	Central carbon metabolism in cancer	0.001 6
ssc04540	Gap junction	0.001 2



图6 附子理中汤治疗晚期胃癌候选靶点的 KEGG 通路富集

气泡图结果提示,附子理中汤治疗晚期胃癌的机制主要与 2-oxocarboxylic acid metabolism (2-氧羧酸代谢) 信号通路(图7)和(Propanoate metabolism) 丙酸盐代谢通路有关。

2.5 分子对接相关信息 选取 cytoscape 中相互作用的关键节点 TP53、AKT1、CDKN1A、STAT3、BCL2L1、JUN、CCND1、EGF、IL10、ESR1,通过 Systems DockWeb Site 数据库中蛋白质的输入与转换、受体-配体复合物的预测,得到分子对接的结果(表2)。

表2 附子理中汤对晚期胃癌作用靶点分子对接结果

靶点名称	PDB ID	化合物	对接分数
AKT1	1UNQ	Sunitinib_CID_5329102	8.712
AKT1	1UNQ	A-674563_CID_11314340	7.932
CCNA2	2CCH	Sunitinib_CID_5329102	6.812
CCNA2	2CCH	A-674563_CID_11314340	3.648
CCNB1	2B9R	Sunitinib_CID_5329102	nan
CCNB1	2B9R	A-674563_CID_11314340	nan
CCND1	2W96	Sunitinib_CID_5329102	6.478
CCND1	2W96	A-674563_CID_11314340	2.336
CDK2	2R3I	Sunitinib_CID_5329102	6.252
CDK2	2R3I	A-674563_CID_11314340	3.068
EGF	1NQL	Sunitinib_CID_5329102	8.575
EGF	1NQL	A-674563_CID_11314340	8.528
JUN	1JNM	Sunitinib_CID_5329102	nan
JUN	1JNM	A-674563_CID_11314340	nan
STAT3	1BG1	Sunitinib_CID_5329102	8.892
STAT3	1BG1	A-674563_CID_11314340	8.660

注: nan 为无法结合

分子对接是分子通过几何匹配和能量匹配相互识别找到最佳匹配模式的过程,对临床药物设计具有重要意义。一般认为, Dock 系统对接得分值 > 4.25 时,说明对接分子与靶点之间有一定的结合活性, >5.0 表明有较好的结合活性, >7.0 说明具有强烈的结合活性^[11]。据表 2 对接结果显示, AKT1、CCNA2、CCND1、CDK2、EGF、STAT3 与化合物 Sunitinib_CID_5329102 对接分数均 > 5.0,其中 AKT1、EGF、STAT3 与化合物 Sunitinib_CID_5329102、A-674563_CID_11314340 对接分数均 > 7.0,具有强烈的结合活性。由于 EGF 没有原配体, AKT1 的测试配体和原配体少,所以未作深入分析,其中 STAT3 对接分数最高,结合活性最强,具体蛋白质-配体相互作用图见图 8。

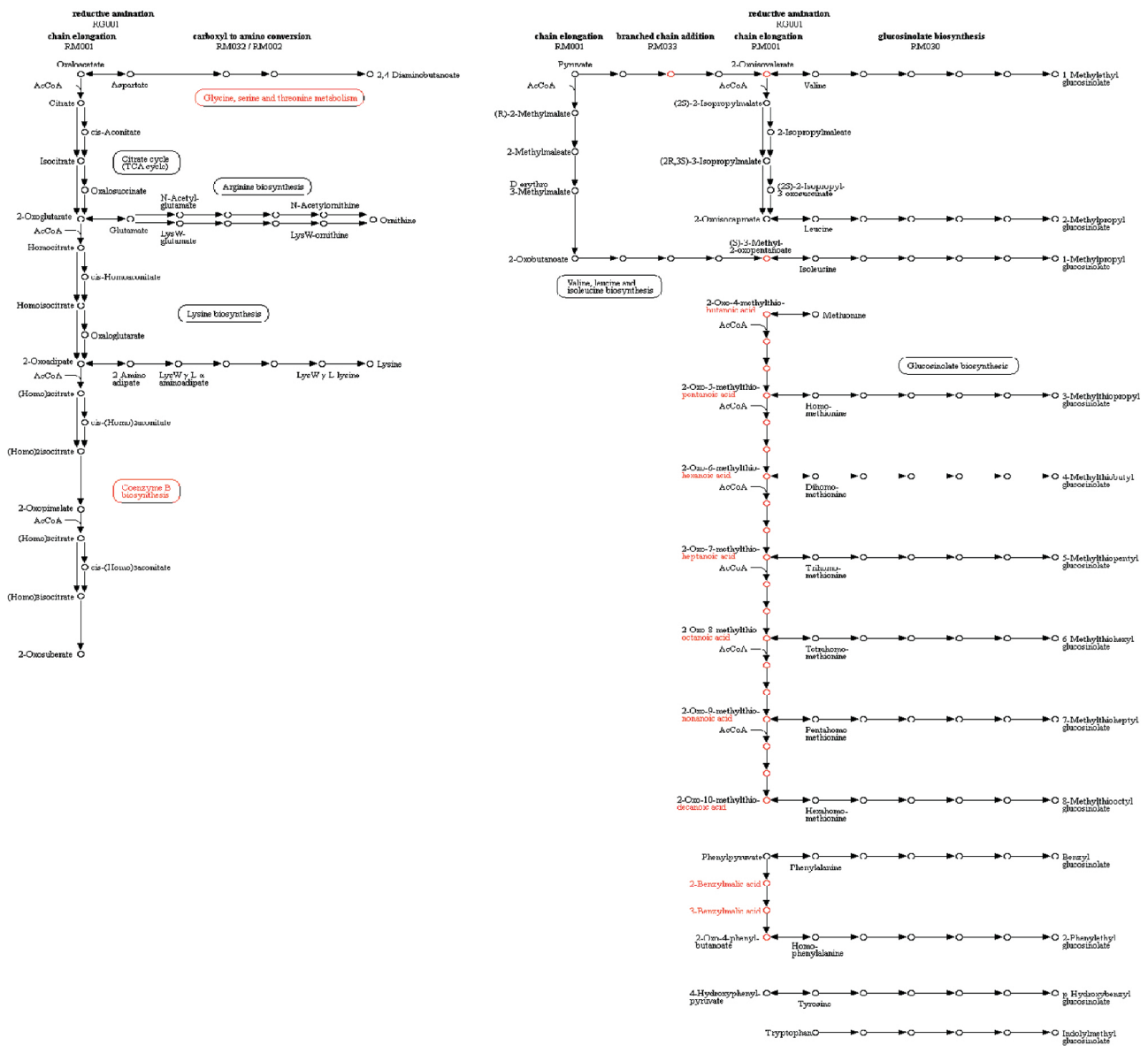


图7 2-Oxocarboxylic acid metabolism 信号通路

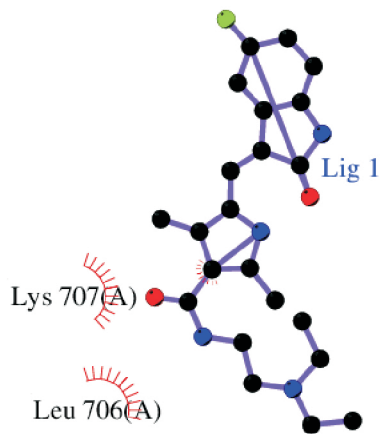


图8 蛋白质-配体相互作用图

3 讨论

胃癌是我国常见的消化道癌肿之一,在中医学中属于“胃脘痛”“反胃”“噎膈”“心腹痞”的范畴。晚期胃癌多为久病不愈,正气亏虚,阳气不足,胃失于温养,形成虚寒胃痛。故晚期胃癌中脾胃虚寒证最为常见^[12-13],附子理中汤主治补虚回阳、温中散寒,是治疗脾胃虚寒的代表方之一。附子理中汤温阳的功效就是能显著促进人体内的能量物质水平升高,通过提高消化吸收功能,促进糖和脂类代谢趋向正常^[14],这一功效常被应用于晚期胃癌的辅助治疗。

本研究基于系统生物学的理论,选取特定信号节点进行多靶点药物分子研究附子理中汤对晚期胃癌的治疗。从网络分析中找到147种潜在化学成分,其中附子、干姜、甘草含有相同活性成分1个,即谷甾醇。谷甾醇可有效抑制肿瘤的发生发展,同时在刺激肿瘤细胞凋亡、调节免疫功能以及肿瘤细胞的抗增殖活性与细胞周期阻滞等方面具有显著的疗效。王娟等^[15]发现一定质量浓度的谷甾醇不仅能够促进共刺激细胞的增殖,而且通过上调共刺激细胞中 PFP、GraB、IFN- γ 的表达及活化 ERK 信号通路,从而起到提高细胞对胃癌的杀伤活性。人参中的南蛇藤苯酰胺碱成分在147种活性成分中具有最高的 OB 值,为 101.88%。研究报道,南蛇藤苯酰胺碱主要用于抗肿瘤、抗炎、免疫调节、抗氧化、抗菌、抗纤维化等^[16]。在治疗肿瘤方面,主要是通过抑制肿瘤细胞增殖和血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡以及逆转肿瘤多药耐药而发挥作用^[17]。甘草中的美迪紫檀素具有最高的 DL 值,为 0.95。美迪紫檀素是

常见植物中存在的异黄酮类化合物。目前的研究多为对植物提取物或单体的骨保护作用、抗肿瘤等活性研究^[18]。上述结果表明附子理中方的中药成分相互作用机制复杂,具有多种已知或未知的抗肿瘤活性成分,有待进一步挖掘。

本研究通过 Draw Venn Diagram 平台筛选出346个中药复方与疾病的靶点,其中根据度值的大小得出附子理中汤与胃癌相互作用的关键节点有 TP53、AKT1、CDKN1A、STAT3、BCL2L1、JUN、CCND1、EGF 等。其中 EGF 是一类由胃肠道黏膜细胞产生的多肽,不仅能与细胞膜特异受体呈高亲和性,而且能刺激细胞增殖和修复组织损伤,同时谷甾醇参与肿瘤的发生、生长和扩散,与肿瘤细胞的低分化、深浸润及淋巴结转移密切相关^[19-20]。许多肿瘤细胞会自身分泌 EGF,同时能作用于自身膜受体 EGFR 而形成自身刺激的环路^[21],从而进一步促进肿瘤细胞无抑制增殖,这一过程被称作肿瘤的自泌机制。雷亿群等^[22]为了验证这一自泌机制,选取62例胃癌患者进行 EGF 和 EGFR 的同步检测,结果得到其中部分患者可能存在 EGF-EGFR 自泌机制。谭韡等^[23]发现,靶向 AKT1 的 RNAi 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,下调抗凋亡蛋白 bcl-2,能有效抑制胃癌细胞 SGC-7901 的生长,诱导胃癌细胞凋亡。

本研究利用各个数据库搜集了附子理中汤中显著影响胃癌的相关通路,如:2-氧羧酸代谢信号通路和丙酸盐代谢信号通路。结果表明,2-氧羧酸代谢信号通路在甘氨酸、丝氨酸以及苏氨酸代谢下通过调节天冬氨酸盐转化为 2,4-氨基丁酸盐,且下调乙酰辅酶 A、顺乌头酸盐影响同时进入三羧酸循环。三羧酸循环是糖、蛋白质、脂肪 3 种营养物质的主要代谢途径,也是脂肪酸、糖和氨基酸相互转变的代谢枢纽。因此,通过影响该通路达到改变代谢的目的而影响晚期胃癌的预后。代谢改变是肿瘤常见的十大特征之一并严重影响肿瘤的发生发展及预后^[24]。据研究发现,胃癌晚期预后较差,患者机体内的糖酵解、脂肪酸、氨基酸、胆固醇及核苷酸代谢途径在癌组织中受到显著影响^[25],尤其脯氨酸及丝氨酸代谢在癌组织与正常组织中存在显著差异^[26]。由此更好地论证了附子理中汤是通过该通路影响晚期胃癌的代谢情况以达到治疗的作用。同时在生物翻译过

程中,胃癌患者氨基酸含量发生变化时,患者的氨基酸代谢便会发生紊乱,从而影响 tRNA 分子合成,或者影响到胃腺体的分泌、细胞增殖等重要功能^[27]。由此可见,附子理中汤对晚期胃癌的治疗作用与 2-氧羧酸代谢信号通路有密切的关系,通过该通路影响氨基酸代谢变化从而达到对晚期胃癌的治疗作用。除此之外,KEGG 分析得到的与作用机制相关的通路中排名靠前的还有丙酸盐代谢通路。丙酸盐代谢在 3-氯丙烯酸降解后参与丙酮酸代谢,丙酮酸代谢的中间产物水平的异常是消化道癌糖代谢紊乱的主要特征。晚期胃癌细胞葡萄糖代谢为丙酮酸后,一方面在丙酮酸脱氢酶作用下氧化脱羧形成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环^[28];另一方面,在乳酸脱氢酶作用下,转化为乳酸^[29],会造成机体内乳酸堆积。胃癌细胞糖酵解代谢异常活跃^[30]。丙酮酸脱氢酶和乳酸脱氢酶是糖酵解途径相关酶,它们的上调可能与胃癌的生长、转移及患者的预后密切相关^[31]。因此,显著性较高的两条通路都参与了晚期胃癌的氨基酸类、糖类代谢异常的过程,显著影响着晚期胃癌的发展和预后。

通过 System Dock Web Site 数据库得出的分子对接结果显示,STAT3 具有最高的对接分数,说明与附子理中汤有较好的结合性。其中 EGF、AKT1 对接分数均大于 7.0,也具有强烈的结合活性,表明附子理中汤能与胃癌受体蛋白稳定结合并发挥显著作用。信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 属于 STAT 家族。研究表明,STAT3 被外界因子激活后,以活化的磷酸化 STAT 形式进入到细胞核中,引起靶基因转录表达,完成肿瘤细胞增殖、恶性转化、阻碍细胞凋亡的过程^[32-33]。同时信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 也是 JAK-STAT 信号通路的转录因子。STAT3 在胃癌细胞中过度活化,可促进胃癌细胞的增殖、侵袭和转移^[34]。胡慧等^[35]研究发现,STAT3 激活后通过持续上调基质金属蛋白酶 2 的表达,而降解基底膜和肿瘤细胞外基质中的大部分蛋白质,如胶原蛋白、纤维连接蛋白等,加速肿瘤侵袭与转移。常亮等^[36]发现,STAT3 在胃癌组织中的表达显著上调,并随着肿瘤深度、浸润、淋巴结转移而显著增加。上述研究表明,STAT3 在胃癌的发生和进展过程中起着显著的正性调节作用。研究表

明,STAT3 通过自身作用,能够实现血管新生内膜的形成和平滑肌增殖,有很多癌基因和诱导因子都可以激活 STAT3^[37],从而导致胃癌的浸润及转移。综上所述,STAT3 与胃癌的发生发展存在显著的相关性,在附子理中汤治疗胃癌的过程中可能起到至关重要的作用。

附子理中汤作为治疗晚期胃癌的代表方具有多组分、多靶点、多途径系统调控和协同作用的优势^[38-39]。但中药方的复杂性及特异性导致分析上缺乏有效的方法,故此次研究过程中存在一些不足之处,如活性成分搜集不齐全、作用机制不明确、不良反应不明朗、药物质量难以控制等^[40]。然而网络药理学的出现,开辟了一条通过高通量组学技术与生物信息学技术探索和研究中药及其方剂的潜在药效基础、作用靶点及其作用机制的新道路^[41]。

参考文献:

- [1] 闫岩. 附子理中汤加减联合化疗治疗晚期脾胃虚寒型胃癌疗效分析[J]. 北方药学, 2018, 15(5): 70-71.
- [2] 陆烨, 姜洪心. 附子理中汤加减联合化疗治疗晚期脾胃虚寒型胃癌疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(11): 1499-1501.
- [3] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 883-892.
- [4] LIU X F, OUYANG S S, YU B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(5): 609-614.
- [5] AMBERGER J S, BOCCHINI C A, SCHIETTECATTE F, et al. OMIM.org: online Mendelian inheritance in man (OMIM), an online catalog of human genes and genetic disorders[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(6): 789-798.
- [6] 贺佐梅, 曾普华, 郝文辉, 等. 固肺消积饮治疗非小细胞肺癌作用机制的网络药理学分析[J]. 中医杂志, 2018, 59(13): 1139-1143.
- [7] SU G, MORRIS J H, DEMCHAK B, et al. Biological network exploration with cytoscape 3[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2014, 47(1): 8.
- [8] JIN L Y, WANG W R, FANG G W. Targeting protein-protein interaction by small molecules[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2014, 54(6): 435-456.
- [9] 刘楠, 姜云耀, 黄婷婷, 等. 基于网络药理学方法研究补阳还五汤治疗脑梗死的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2190-2198.
- [10] 徐文华, 郑景辉, 赵阳, 等. 基于网络药理学和生物信息学的丹参酮 II_A 治疗冠心病的分子生物学机制分析[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1131-1140.

- [11] HSIN K Y ,GHOSH S ,KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. *PLoS One* , 2013 8(12): e83922.
- [12] 魏开建. 68例原发性胃癌中医证型与TNM分期的相关分析[J]. *福建中医药* 2004 35(1): 5-6.
- [13] 陈玉超. 晚期胃癌病机探析[J]. *长春中医药大学学报* 2011 27(6): 951-953.
- [14] 唐汉庆. 附子理中汤对脾阳虚证大鼠血糖、甘油三酯及总胆固醇的影响[J]. *中国实验方剂学杂志* 2012 18(15): 230-233.
- [15] 王娟, 刘军权, 陈复兴, 等. β -谷甾醇对人共刺激细胞杀伤胃癌SGC-7901细胞的影响及其机制的探讨[J]. *免疫学杂志* 2014, 30(7): 578-584.
- [16] 卞俊. 南蛇藤活性成分及药理作用研究概况[J]. *药学实践杂志* 2015 33(3): 201-204 220.
- [17] 侯莹, 杨庆伟, 刘延庆, 等. 南蛇藤抗肿瘤作用的研究进展[J]. *国际中医中药杂志* 2009 31(5): 467-469.
- [18] 赵静, 毛旭文, 朱晓雪, 等. 美迪紫檀素的体外细胞毒性研究[J]. *新疆医科大学学报* 2016 39(5): 586-590.
- [19] 雷亿群, 黄顺生. EGF及EGFR在胃癌及癌前组织中的表达和意义[J]. *实用癌症杂志* 1997 12(4): 261-263.
- [20] ONDA M ,TOKUNAGA A ,NISHI K ,et al. The correlation of epidermal growth factor with invasion and metastasis in human gastric cancer[J]. *Jpn J Surg* 1990 20(3): 269-274.
- [21] 曲娴, 陈杰, 刘彤华, 等. 人结肠癌中EGFR、EGF及TGF- α 的基因表达[J]. *中国医学科学院学报* 1994 16(4): 259-263.
- [22] 雷亿群, 余衍亮, 徐春海, 等. 胃癌中EGF和EGFR同步表达的意义[J]. *南京军医学院学报* 1998 8(3): 144-145 168.
- [23] 谭麟, 于红刚, 罗和生, 等. 慢病毒靶向携带Akt1 shRNA对胃癌细胞SGC-7901凋亡和增殖的影响[J]. *中国医药导报* 2017 14(17): 23-27.
- [24] 乐亮. 三羧酸循环酶复合物的鉴定及其在原发性扩张型心肌病中的作用机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院 2015.
- [25] SONG H ,PENG J S ,DONG-SHENG Y ,et al. Serum metabolic profiling of human gastric cancer based on gas chromatography/mass spectrometry[J]. *Revista Brasileira De Pesquisas Med E Biol* , 2012 45(1): 78-85.
- [26] CHEN J L ,TANG H Q ,HU J D ,et al. Metabolomics of gastric cancer metastasis detected by gas chromatography and mass spectrometry[J]. *World J Gastroenterol* 2010 16(46): 5874-5880.
- [27] 王维嘉, 杜鹃, 赵春临. 基于超高效液相-质谱联用技术的胃癌患者血浆代谢组学研究[J]. *郑州大学学报(医学版)* 2018 53(1): 41-46.
- [28] 丁勇, 张书文, 田嘉禾. FDG-PET在肿瘤学中的应用[J]. *中国医学影像学杂志* 2000 8(6): 469-471.
- [29] 菅记涌, 张勇, 朱大海. 丙酮酸脱氢酶激酶的研究进展[J]. *基础医学与临床* 2008 28(11): 1212-1215.
- [30] 杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 等. 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制[J]. *世界华人消化杂志* 2016 24(5): 722-730.
- [31] 孙动人. 丙酮酸脱氢酶、乳酸脱氢酶A在胃癌中表达及其与胃癌患者预后的关系[D]. 沈阳: 中国医科大学 2013.
- [32] ERNST M ,NAJDOVSKA M ,GRAIL D ,et al. STAT3 and STAT1 mediate IL-11-dependent and inflammation-associated gastric tumorigenesis in gp130 receptor mutant mice[J]. *J Clin Invest* 2008 118(4): 1727.
- [33] 邓立力, 赵玉莹, 姜秋颖, 等. STAT3和p38MAPK在胃癌中的表达及临床意义[J]. *中国肿瘤* 2012 21(5): 383-386.
- [34] 王霄龙, 韩利坤, 乔海泉. STAT3通路在胃癌细胞生物学行为的研究进展[J]. *医学综述* 2014 20(6): 1009-1011.
- [35] 胡慧, 王伟, 易辛, 等. 信号传导与转录激活因子3在乳腺癌中的表达及其与人基质金属蛋白酶2、9的关系研究[J]. *临床外科杂志* 2017(7): 516-519.
- [36] 常亮, 李婧婧, 区应亮, 等. 胃癌组织中miR-21、STAT3、FOXO3a表达及临床意义[J]. *临床军医杂志* 2019 47(1): 71-73.
- [37] 刘斌, 江方方, 余东升, 等. p53上调凋亡调控因子在舌鳞癌中的表达及临床意义[J]. *中国口腔颌面外科杂志* 2014 12(2): 121-125.
- [38] GOH KWANG-IL ,CUSICK M E ,VALLE D ,et al. The human disease network[J]. *P Natl Acad Sci USA* 2007 104(21): 8685.
- [39] 杜冠华, 王月华, 张冉, 等. 多成分多靶点是对中药作用机制的表面认识[J]. *世界科学技术——中医药现代化* 2009 11(4): 480-484.
- [40] 鄢丹, 肖小河. 基于道地药材和生物测定的中药质量控制模式与方法研究: 黄连质量生物测定[J]. *药学报* 2011 46(5): 568-572.
- [41] 董红彦, 杜武勋, 张富庚, 等. 网络药理学及其在中医药领域的研究进展[J]. *中医药导报* 2016 22(18): 67-70.

收稿日期: 2019-08-02

作者简介: 熊佳惠(1992-), 女, 湖南常德人, 硕士研究生, 主要从事恶性肿瘤的中西医结合防治研究工作。

通信作者: 侯恩存, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: houec2008@sina.com

编辑: 秦小川