



基于网络药理学探讨参苓白术散治疗肿瘤恶病质的作用机制研究

柯刚, 董清科, 肖世容, 龚茜, 李荣, 汪代杰

Molecular mechanism of Shenling Baizhu powder in treatment of cancer cachexia based on network pharmacology

KE Gang, DONG Qingke, XIAO Shirong, GONG Qian, LI Rong, WANG Daijie

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202208115>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学和分子对接的荆防败毒散预防新型冠状病毒肺炎的活性成分研究

Study on active ingredients of Jingfang Baidu San for preventing COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking
药学实践与服务. 2020, 38(6): 485-491, 538 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005078

基于网络药理学与分子对接技术对清开灵干预病毒性感冒的作用机制研究

Mechanism of Qingkailing on influenza based on network pharmacology and molecular docking
药学实践与服务. 2021, 39(3): 193-202 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005077

基于网络药理学的青风藤治疗类风湿关节炎的作用机制研究

Mechanism of *Sinomenii caulis* in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology
药学实践与服务. 2021, 39(1): 17-22 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004117

基于网络药理学的肝力保胶囊保肝作用机制研究

Study on hepato-protective mechanism of Ganlibao capsule based on network pharmacology
药学实践与服务. 2018, 36(5): 403-408, 416 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.005

基于网络药理学研究柴胡达胸合剂治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制

The mechanism study on Chaihudaxiong mixture in the treatment of coronavirus disease 2019 with network pharmacology approach
药学实践与服务. 2020, 38(4): 289-295 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004023

网络药理学在中药作用机制中的研究进展

Advances in the mechanism of Traditional Chinese Medicine by network pharmacology method
药学实践与服务. 2018, 36(2): 97-102 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.001



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

基于网络药理学探讨参苓白术散治疗肿瘤恶病质的作用机制研究

柯刚,董清科,肖世容,龚茜,李荣,汪代杰(泸州市人民医院,四川泸州646000)

[摘要] 目的 基于网络药理学方法分析参苓白术散治疗肿瘤恶病质的药理机制,为经典方剂临床拓展运用提供参考。方法 通过TCMSP和BATMAN-TCM数据库获取参苓白术散处方中药的主要化学成分及其靶点,根据ADME筛选中药活性组分;通过OMIM、Genecards、Disgenet、DRUGBANK数据库获取肿瘤恶病质主要靶点,利用String平台进行蛋白质相互作用分析,构建PPI网络。采用Cytoscape3.7.2软件构建参苓白术散“药物-活性成分-靶点”网络,而后采用Metascape平台分析其参与的生物过程及通路,最后通过Discovery Studio进行分子对接验证。结果 参苓白术散治疗肿瘤恶病质的核心活性成分为槲皮素、山柰酚、木蜡酸、豆甾醇、木犀草素、 β -谷甾醇等,核心靶点有AKT1、TP53、TNF、IL-6、MAPK3、CASP3、JUN、CTNNB1、HIF1A、EGFR等,分子对接验证亦显示,排名前10的活性成分中木蜡酸、豆甾醇、 β -谷甾醇与靶点大部分的结合活性较好。参苓白术散治疗肿瘤恶病质生物学通路主要是调节肿瘤相关通路、代谢相关通路及炎症因子和食欲相关通路等方面。结论 本研究初步揭示了参苓白术散治疗肿瘤恶病质的多成分、多靶点、多通路的作用机制,为参苓白术散的临床开发利用提供理论基础。

[关键词] 参苓白术散;网络药理学;肿瘤恶病质;分子对接

[文章编号] 2097-2024(2024)03-0001-09 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202208115

Molecular mechanism of Shenling Baizhu powder in treatment of cancer cachexia based on network pharmacology

KE Gang, DONG Qingke, XIAO Shirong, GONG Qian, LI Rong, WANG Daijie (Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the pharmacological mechanism of Shenling Baizhu powder in the treatment of cancer cachexia based on the network pharmacological method and provide a reference for the clinical application of classical traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions. **Methods** Through TCMSP and BATMAN-TCM databases, the main chemical components and their targets of the TCM prescription of Shenling Baizhu powder were obtained, and the active components of the TCM were screened according to ADME. The main targets of cancer cachexia were obtained through OMIM, Genecards, Disgenet and DRUGBANK databases, and protein interaction analysis was conducted using String platform to build a PPI network. The “drug active ingredient target” network of Shenling Baizhu powder was constructed by Cytoscape 3.7.2 software, and then the biological processes and pathways involved were analyzed by using Metascape platform. Finally, molecular docking verification was conducted by Discovery Studio. **Results** The core active ingredients of Shenling Baizhu powder in the treatment of cancer cachexia are quercetin, kaempferol, pyrolignous acid, stigmaterol, luteolin, β -sitosterol, etc. The core targets are AKT1, TP53, TNF, IL-6, MAPK3, CASP3, JUN, CTNNB1, HIF1A, EGFR, etc. The molecular docking test also showed that the top 10 active ingredients, such as pyrolignous acid, stigmaterol and β -sitosterol, had good binding activities with most of the target sites. The biological pathway of Shenling Baizhu powder in treating cancer cachexia is mainly to regulate tumor related pathway, metabolism related pathway, inflammatory factors and appetite related pathway. **Conclusion** This study preliminarily revealed the mechanism of action of Shenling Baizhu powder in treating cancer cachexia with multi components, multi targets and multi pathways, which provided a basis for the clinical development and utilization of Shenling Baizhu powder.

[Key words] Shenling Baizhu powder; network pharmacology; cancer cachexia; molecular docking

肿瘤恶病质是肿瘤患者较为常见且复杂的并

发症,主要表现为厌食、严重的体力和体重下降、虚弱、贫血、水肿等症状。患者机体出现糖、脂、蛋白质代谢的异常反应变化,进行性的骨骼肌量减少,从而引起功能性障碍,对肿瘤患者的心理健康、社会功能产生极大的负面影响,严重影响肿瘤患者

[基金项目] 泸州市科技计划项目(编号:2022-SYF-65);泸州市卫生健康委科研项目

[作者简介] 柯刚,硕士,主管药师,研究方向:临床中药学, Email: 464723234@qq.com

的生活质量^[1-2]。研究表明 50%~80% 的肿瘤患者会发生不同程度的恶病质,影响患者放化疗的进行和生活质量,甚至超过 20% 患者死于恶病质^[3]。目前,针对肿瘤恶病质的标准治疗方案主要是在营养支持基础上加用孕激素类药物,如醋酸甲羟孕酮。由于恶病质期单纯营养支持疗效欠佳^[4],且孕激素类药物存在一些药物不良反应,因此,仍需更多治疗手段解决肿瘤恶病质带来的一系列临床医学问题。

相关研究显示,中药由于多成分、多靶点的作用,能对肿瘤恶病质进行整体干预,起到较好的疗效。中医药在改善恶病质患者体重、体力情况、食欲等方面可能有一定疗效^[5],其中以参苓白术散为代表的益气健脾法在临床实践中取得了较好的疗效,得到专家共同的推荐,被用于减少肿瘤患者化疗和术后的不良反应,恢复胃肠道功能,提高生活质量^[6],但其具体作用机制仍不明确^[7]。参苓白术散首载于《太平惠民和剂局方》,由人参、茯苓、白术、白扁豆、山药、甘草、莲子、砂仁、薏苡仁、桔梗 10 味中药组成,方中以人参、白术、茯苓为君药,人参补益脏器,白术健脾燥湿,茯苓既善健脾补虚,又兼利水渗湿,三者共达益气健脾之效;另加山药补脾养胃,薏苡仁健脾渗湿,白扁豆补脾化湿,莲子补脾止泻,共为臣药,加强健脾益气、渗湿止泻之功。砂仁为佐,醒脾和胃,行气化滞,桔梗和甘草为佐使,桔梗以宣肺利气,通调水道,引气上升,甘草则健脾和中,调和诸药。诸药合用,共奏健脾益气、和胃渗湿之效。脾胃健运,湿滞得化,水谷精微生化恢复,使患者衰弱的机体可以逐步好转。因此,本研究借助网络药理学对参苓白术散治疗肿瘤恶病质的有效成分及靶点进行预测,探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 参苓白术散处方活性成分的筛选和靶点预测

检索中药系统药理学数据库和分析平台^[8](TCMSP; <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)获取人参、茯苓、白术、山药、白扁豆、薏苡仁、砂仁、桔梗、甘草 9 味中药的化学成分,根据口服利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18 进行活性成分初步筛选,以获得活性化合物及其作用的蛋白质靶点。检索 BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)^[9],设置 Score cutoff ≥20, P≤0.05,获取莲子的化学成分和靶点信息。筛选结束后,统一在 Uniprot 蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org>)将化合物作用的蛋白质靶点进行规范。

1.2 肿瘤恶病质相关靶点检索

以“Cancer cachexia”为关键词,在 OMIM(<https://omim.org/>)、Genecards(<https://www.genecards.org/>)、Disgenet(<https://www.disgenet.org/>)三个基因数据库寻找肿瘤恶病质的潜在靶点(检索时间为 2021 年 8 月 27 日),在 DRUGBANK 数据库(<https://go.drugbank.com/>)中检索改善肿瘤恶病质临床一线用药作用靶点进行补充^[10]。合并检索的 4 个数据库靶点后,删除重复值,并使用 Uniprot 蛋白质数据库进行规范。然后将肿瘤恶病质相关靶点与参苓白术散处方活性成分潜在作用靶点导入 Venny 2.1.0,筛选出共同靶点,生成韦恩图。

1.3 参苓白术散与肿瘤恶病质“药物-活性成分-靶点”网络的构建

通过 Cytoscape3.7.2 软件来构建“药物-活性成分-靶点”网络,其中用节点表示成分或靶点,用边表示两者之间的关系;采用 Cytoscape3.7.2 软件内置的 Network Analyzer 分析工具分析网络特征参数,包括连接度、介度及紧密度等,研究参苓白术散中较为重要的成分和靶点及它们之间的关系。

1.4 参苓白术散成分-肿瘤恶病质靶点 PPI 网络构建

为进一步研究参苓白术散治疗肿瘤恶病质靶点蛋白在系统水平的作用,将筛选出来的共同靶点导入 STRINGv11 数据库^[11](<https://string-db.org/>),选择物种为“Homo sapiens”,使用默认设置,以获得 PPI 网络关系,通过 CytoScape3.7.2 软件制作 PPI 网络图,并使用 Network Analyzer 分析工具进行网络拓扑属性分析。

1.5 靶点 GO 功能富集和 KEGG 通路富集

采用整合多个权威数据库的 Metascape 平台(<http://metascape.org/gp/index.html>)^[12],将筛选后的靶点导入 Metascape 平台进行 GO 及 KEGG 分析,保存结果并通过 R 软件进行可视化。

1.6 分子对接

通过 pubchem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库下载“药物-活性成分-治疗靶点”网络图中度值排前 10 的化学成分结构(.sdf),PDB(<http://www.rcsb.org/>)数据库下载 PPI 中度值排前 10 的靶点的结构。用 Discovery Studio 软件分别对靶点结构进行去除结晶水、加氢等处理,将其进行对接,以 libdockscore 值作为对接程度的评判标准。

2 结果

2.1 参苓白术散活性成分及靶点获取

从 TCMSP 数据库初步获取参苓白术散中人参、茯苓、白术、山药、白扁豆、薏苡仁、砂仁、桔

梗、甘草成分 949 个,通过 ADME 参数筛选后获得 179 种活性成分,从 BATMAN-TCM 数据库筛选获取莲子 17 种活性成分。将靶点预测结果合并重复值,共获得 544 个靶点。

2.2 肿瘤恶病质相关靶点和参苓白术散潜在治疗靶点

检索 Genecards、OMIM、Disgenet、DRUGBANK 数据库,获得肿瘤恶病质相关靶点个数分别为 1 792、499、110、9,筛选并去重后得到 2 281 个靶点。药物与疾病靶点交集得到 181 个共有靶点(图 1),作为参苓白术散治疗肿瘤恶病质的潜在靶点。

2.3 “药物-活性成分-靶点”网络构建

运用 Cytoscape 3.7.2 构建参苓白术散的“药物-活性成分-靶点”网络图,见图 2。图中共有 336 个节点(10 个中药节点,145 个活性成分节点,

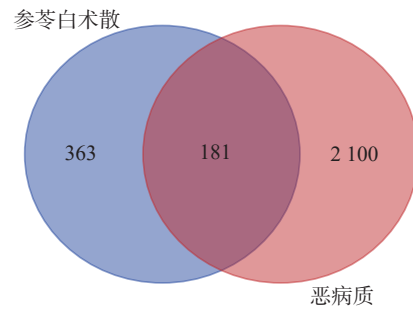


图 1 参苓白术散化学成分作用靶点与恶病质相关靶点的交集靶点

181 个潜在靶点节点),1 385 条边。通过 Cytoscape 3.7.2 内置的 Network Analyzer 功能分析参苓白术散治疗肿瘤恶病质的网络拓扑学参数,筛选网络中关键节点,排前 10 的活性成分节点拓扑参数见表 1,排前 10 的靶点节点拓扑参数见表 2。

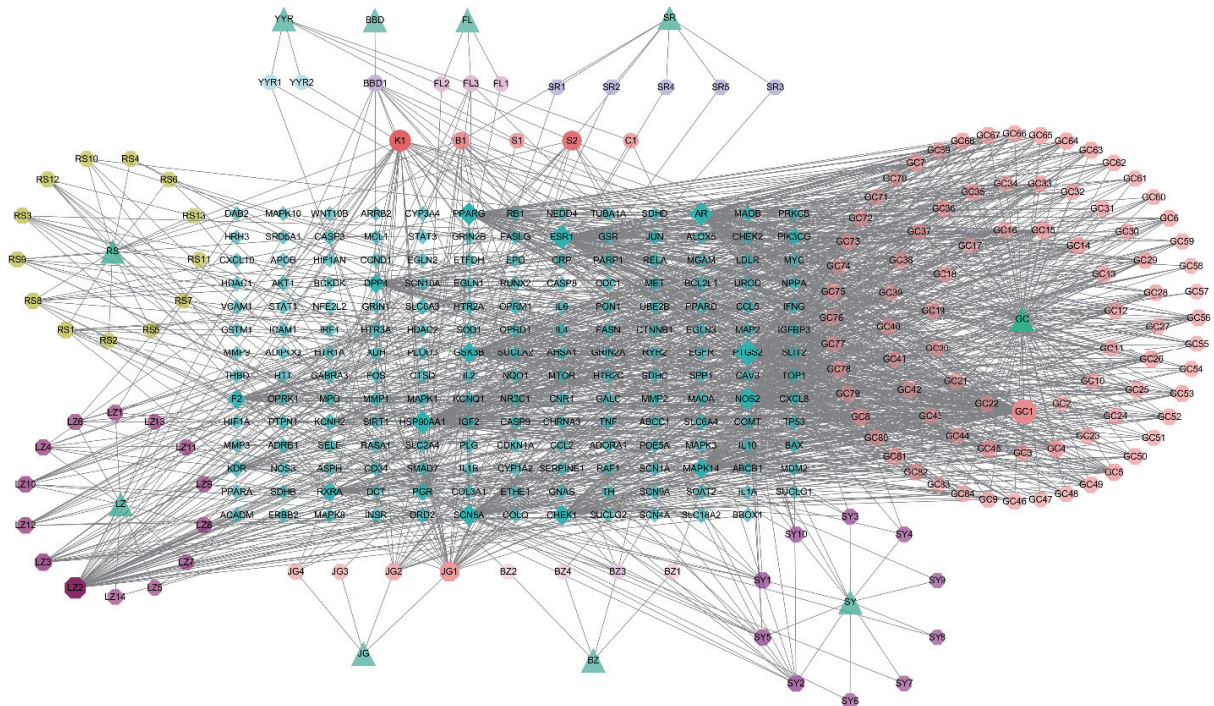


图 2 参苓白术散中“药物-活性成分-治疗靶点”网络

注:三角形为中药,圆形为药物的活性成分,不同颜色为不同药物的,菱形为靶点,每个节点面积和颜色透明度代表度值,面积越大、颜色越深表明该节点越重要。

2.4 蛋白相互作用网络 (PPI) 的构建

将在 STRING 构建的蛋白互作网络导入 Cytoscape 3.7.2 进行可视化,见图 3。图中 42 个治疗靶点存在 362 条相互作用。对网络中的节点进行拓扑分析得出节点的平均度中心性 (degree centrality, DC) 为 36.143 7,平均中介中心性 (betweenness centrality, BC) 为 0.000 57,平均紧密中心性 (closeness centrality, CC) 为 0.507 1,其中以上 3 个参数都大于平均值的节点有 30 个,其排名

前 10 的参数详见表 3。

2.5 靶点功能与通路富集分析

应用 Metascape 数据平台对参苓白术散治疗肿瘤恶病质的相关靶点进行信号通路分析,选择富集计数和 $-\lg P$ 排名前 20 的与肿瘤恶病质相关结果,借助 R 语言将其进行可视化,结果见图 4A。共同靶点主要参与的生物学过程,包括对有机环状化合物的细胞反应、对脂多糖的反应、对无机物质的反应、对生长因子的反应、凋亡信号通路、蛋白质

表1 参苓白术散排名前10的活性成分拓扑参数

编号	Mol ID	活性成分	连接度	介度	紧密度	来源
GC1	MOL000098	quercetin	81	0.271 114	0.436 767	甘草
K1	MOL000422	kaempferol	58	0.053 66	0.389 082	人参、甘草
LZ2	MOL000663	pyrolignous acid	55	0.274 946	0.394 582	莲子
S2	MOL000449	stigmasterol	40	0.031 101	0.381 115	人参、砂仁、山药、薏苡仁
JG1	MOL000006	luteolin	37	0.058 771	0.380 25	桔梗
B1	MOL000358	beta-sitosterol	34	0.039 925	0.391 813	人参、砂仁
GC5	MOL000392	formononetin	19	0.009 376	0.374 302	甘草
GC14	MOL003896	7-methoxy-2-methyl isoflavone	19	0.010 022	0.378 531	甘草
GC7	MOL000497	licochalcone a	17	0.013 409	0.375 14	甘草
JG2	MOL001689	acacetin	16	0.015 687	0.359 828	桔梗

表2 “药物-活性成分-治疗靶点”网络排名前10
治疗靶点拓扑参数分析

靶点	连接度	介度	紧密度
PTGS2	111	0.155 87	0.448 461
ESR1	82	0.063 534	0.355 249
HSP90AA1	76	0.054 254	0.406 061
AR	74	0.133 102	0.453 315
PPARG	69	0.028 901	0.389 988
NOS2	69	0.014 526	0.350 785
SCN5A	61	0.140 382	0.442 536
GSK3B	57	0.006 328	0.319 962
CHEK1	47	0.004 578	0.311 628
MAPK14	47	0.003 912	0.309 898

磷酸化的正调控等;细胞的组成主要包括轴突、膜筏细胞质核周区;分子功能方面涉及蛋白质结构域特异性结合、RNA 特异性聚合酶 IIDNA-结合转录因子结合、氧化还原酶活性、激酶结合、磷酸酶结合、蛋白激酶活性等。

KEGG 富集显示,参与的相关通路主要有癌症的途径、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、癌症中的蛋白多糖、HIF-1 信号通路、多巴胺能突触、5-羟色胺能突触、癌症中的转录失调、雌激素信号通路等,结果见图 4B。

2.6 分子对接验证

运用 Discovery Studio 软件对靶点和化学成分进行分子对接,进一步说明靶点与化合物之间的结合性,其结合度越高,得分越高,对接结果见图 5,图中横坐标代表靶蛋白,纵轴为参苓白术散活性成分,图中颜色越紫代表结合能越低,颜色越黄代表结合能越高,每个靶点均有活性成分与其对接,最低 libdockscore>79。木蜡酸、豆甾醇、 β 谷甾醇与

靶点对接值较高,ATK1、TP53、MAPK3、CASP3、JUN、EGFR 等靶点与活性成分均有较高的对接值,选择部分活性成分绘制对接模式图见图 6,可见活性成分与靶点之间形成氢键,结合稳定。

3 讨论

肿瘤相关恶病质会使患者虚弱,难以接受进一步的治疗,且几乎没有有效的治疗方法^[13]。恶病质不仅发生在癌症晚期,许多早期癌症也可能发生恶病质。恶病质降低了患者机体对药物、射线等抗肿瘤治疗反应的敏感性与耐受性,直接影响肿瘤治疗效果,且会增加并发症,缩短癌症患者的生存期^[14]。恶病质的特征是全身炎症和多器官消耗紊乱,伴随着体重减轻,特别是脂肪组织和骨骼肌的质量减少^[15-16]。目前尚不清楚恶病质的发病机制,多认为是由于厌食症、全身系统性炎症、能量代谢异常和信号通路等相互作用造成的^[17-19]。中医药辅助治疗不仅可以针对肿瘤进行治疗,同时可改善晚期恶性肿瘤患者体倦乏力、食少纳呆等脾虚现象,以及放、化疗引起的胃肠道不适等不良反应。郭东霖等^[20]对中药汤剂治疗肿瘤恶病质疗效进行 meta 分析,结果显示,中药汤剂对肿瘤恶病质的治疗有一定的疗效,且不良反应较小。

以益气健脾为治法的参苓白术散联合放、化疗治疗肺癌、胃癌、结直肠癌,不仅能提高对肿瘤的治疗效果,还能增强机体免疫力,改善化疗后的毒副作用,提高患者生活质量^[21-24]。本研究通过网络药理学初步筛选出参苓白术散治疗肿瘤恶病质的主要活性成分为槲皮素、山奈酚、木蜡酸、豆甾醇、木犀草素、 β 谷甾醇等。相关研究表明,槲皮素可能通过影响脂肪的消化吸收、甘油磷脂代谢、SCAP-SREBP2-LDLr 信号通路等改善脂质代谢^[25],

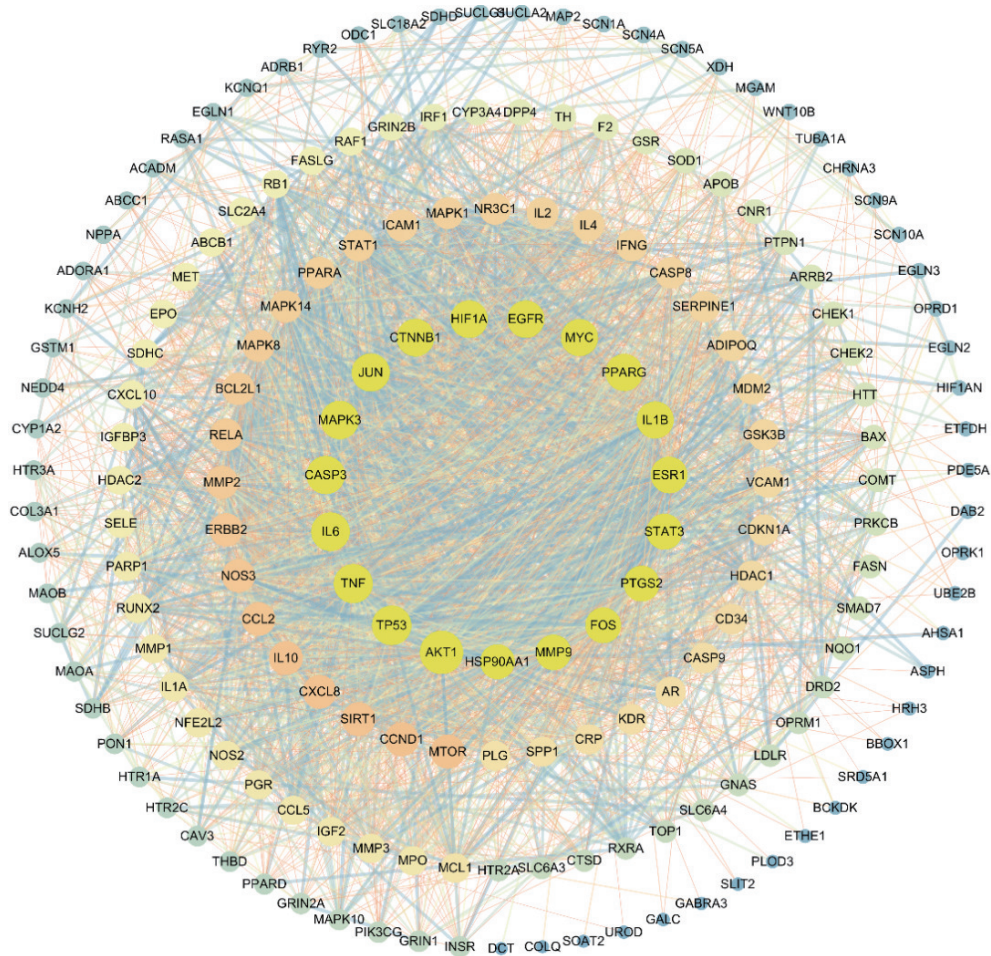


图 3 参苓白术散-肿瘤恶病质靶点 PPI 网络

表 3 PPI 排名前 10 治疗靶点拓扑参数分析

靶点	连接度	介度	紧密度
AKT1	128	0.086 792	0.765 957
TP53	105	0.035 549	0.674 157
TNF	102	0.022 326	0.671 642
IL-6	100	0.020 958	0.669 145
MAPK3	98	0.017 936	0.664 207
CASP3	98	0.024 522	0.661 765
JUN	96	0.017 324	0.654 545
CTNNB1	93	0.033 266	0.654 545
HIF1A	93	0.031 81	0.640 569
EGFR	92	0.019 349	0.652 174

同时可以直接或间接作用于脂多糖,抑制脂多糖诱导产生 TNF- α ,进而抑制机体炎症^[26]。山奈酚可增强脂肪分解并减少高级脂肪酸及受损葡萄糖的摄取、糖原合成、AMPK 活性以及葡萄糖转运蛋白 4 的表达^[27],可下调炎症通路蛋白的表达^[28]。豆甾醇通过下调 NF- κ B/p65 的表达来抑制促炎介质 (TNF- α , IL-6, IL-1 β 等) 的表达,增加抗炎细胞因子 (IL-10)

的表达^[29]。木犀草素能借助 AMP 活化蛋白激酶 1 信号传导,降低 THP-1 细胞衍生的巨噬细胞中总胆固醇水平,同时抑制巨噬细胞趋化因子和炎症细胞因子表达^[30]。研究表明,槲皮素、山奈酚、豆甾醇三种成分作为抗癌候选药,可通过调节多种生物途径,以诱导和促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管新生、防止肿瘤细胞增殖的方式抑制肿瘤的发展^[31-34]。

KEGG 通路富集分析发现,参苓白术散治疗肿瘤恶病质作用的通路可分为 3 个方面。一是抑制炎症,改善食欲。肿瘤生长增加了血浆色氨酸浓度,大脑中色氨酸浓度增加可引起下丘脑腹内侧核 5-羟色胺能神经元活性增强,从而增强下丘脑厌食神经元的活性^[35]。IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等细胞因子在厌食症发病过程中起到重要作用,促进了厌食症的发生和发展。参苓白术散可能通过作用于血清学突触、多巴胺能突触、HIF-1 信号通路、雌激素信号等通路,抑制炎症因子产生,降低 5-羟色胺能神经元活性,从而促进食欲。二是作用于代谢相关通路,纠正肿瘤恶病质机体能量恶性消耗、代谢紊乱的状态。如糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信

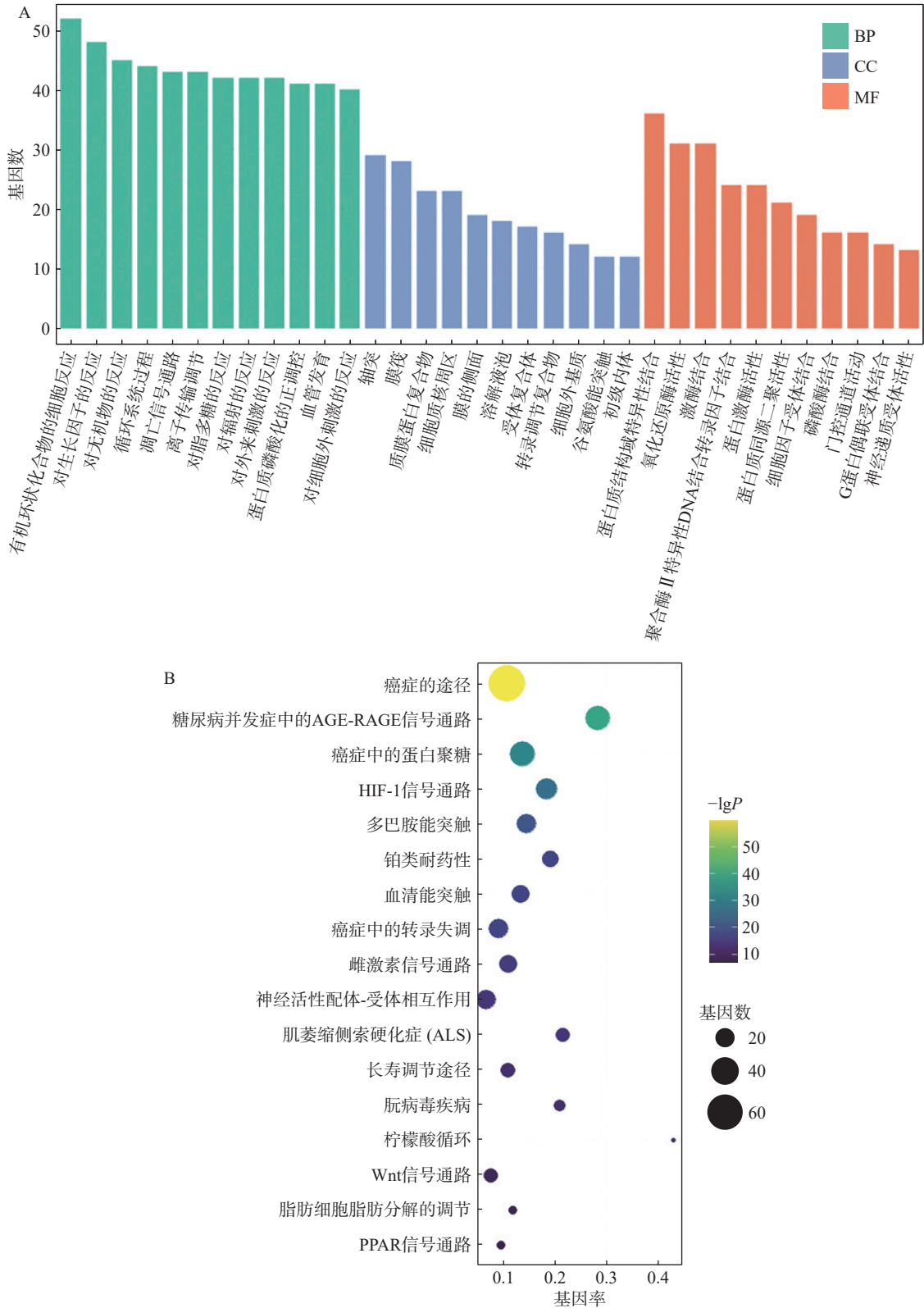


图4 GO和KEGG富集结果

号通路、脂肪细胞脂解调节、PPAR 信号通路等与脂肪代谢有关的通路。糖化应激通过 AGEs 与 RAGE 结合, 诱导炎症和氧化应激, 研究表明, AGE-RAGE 可介导高胆固醇血症引起的动脉粥样硬化等多种病变, 并且 sRAGE 水平与 HDL 呈正相关^[36]。PPAR

通路中, PPAR 家族调控参与细胞增殖、分化以及炎症和免疫相关蛋白的表达, 同时也是参与调控脂肪细胞分化和葡萄糖稳态的关键细胞因子^[37]。推测参苓白术散通过这些通路修复肿瘤恶病质所致的高甘油三酯和低胆固醇症等。HIF-1 信号通路是

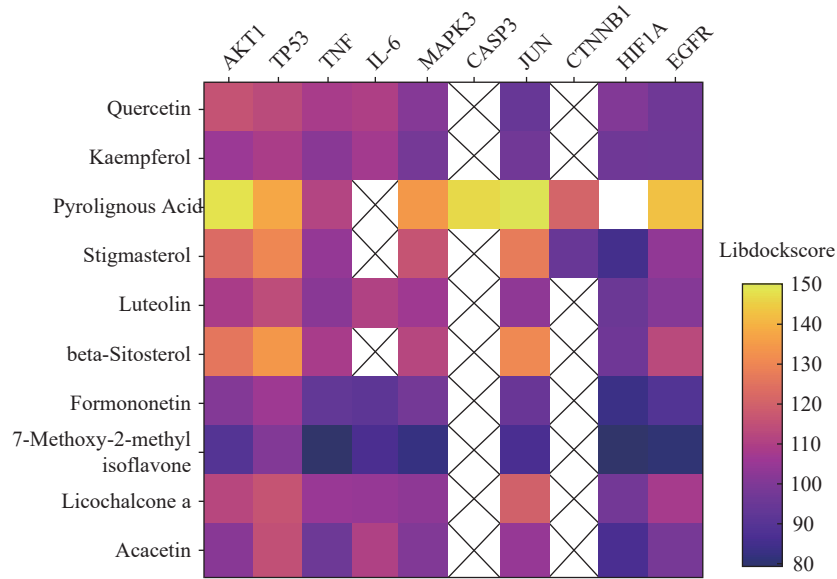


图5 分子对接结果

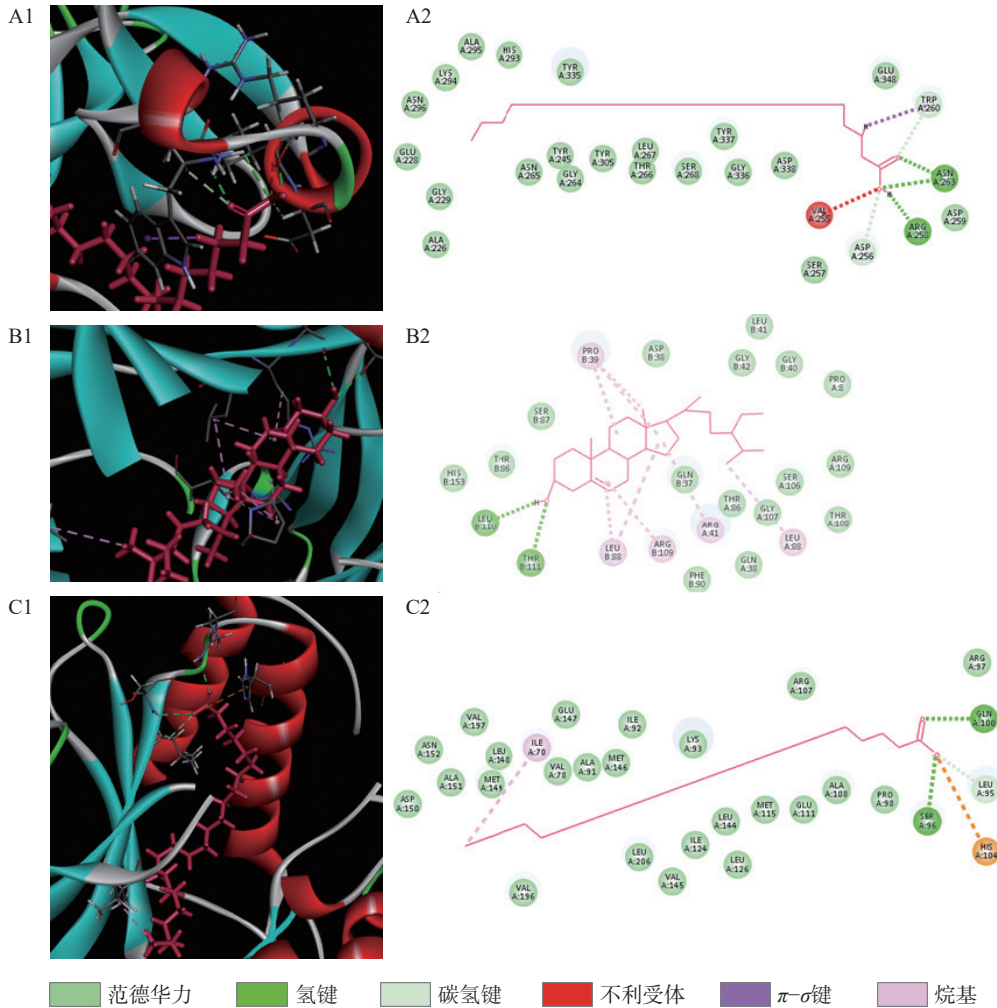


图6 参苓白术散部分活性化合物分子对接模式

A. 木蜡酸-ATK1; B. β 谷甾醇-TP53; C. 木蜡酸-CASP3

治疗肿瘤具有潜在价值的通路,抑制 PIK3/Akt-HIF-1 α 途径能够显著减少多种细胞的糖酵解^[38],而糖酵解正是恶性肿瘤细胞获取能量的主要方式,也

是造成糖代谢紊乱的原因。HIF-1 α 蛋白升高诱导瘦素信号通路,从而增强白色脂肪组织储存的脂肪分解^[39]。三是直接作用于肿瘤相关的通路(癌症中的

通路、癌症中的蛋白多糖、Wnt 信号通路), 抑制肿瘤活性。刘羽茜等^[40]通过网络药理学研究发现, 参苓白术散作用涉及到肺癌的多种信号通路, 其通过调节相关信号通路从而抑制炎症因子的活化, 缓解机体过激的免疫反应, 发挥对肺癌的治疗作用。田婷婷等^[41]运用网络药理学探索参苓白术散治疗结直肠癌作用机制, 发现其可能通过调节炎症反应、优化肠道菌群结构发挥治疗作用。参苓白术散基础方四君子汤治疗恶病质的作用^[42]与本研究参苓白术散调节代谢和抑制肿瘤的作用基本一致, 参苓白术散在四君子汤基础上添加的药物, 增加了抗击炎症和增强食欲的作用。

研究表明, 参苓白术散同一活性成分可调控不同靶点, 而同一靶点可干预不同的生物学过程及信号通路。分子对接结果显示, 排名前 10 的活性成分和靶点之间存在较好的结合活性, 具有良好的相互作用, 体现了参苓白术散多通路、多靶点联合作用的特点, 为参苓白术散临床运用提供了科学依据, 也为挖掘参苓白术散潜在作用机制提供新方向。本研究主要是以生物信息学与海量数据计算的结果为基础, 后续将在此基础上进一步进行动物或细胞实验验证, 进而明晰参苓白术散的主要调控靶点。

【参考文献】

- [1] CSCO 肿瘤营养治疗专家委员会. 恶性肿瘤患者的营养治疗专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(1): 59-73.
- [2] 杜红珍, 魏雨佳, 张玲玲, 等. 肿瘤患者食欲的评价及药物干预 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2017, 4(1): 120-124.
- [3] TAZI E, ERRIHANI H. Treatment of *cachexia* in oncology[J]. *Indian J Palliat Care*, 2010, 16(3): 129-137.
- [4] 吴国豪. 恶性肿瘤患者营养不良的原因及防治对策 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2010(3): 170-172.
- [5] 周竞崢, 付玲, 罗玲, 等. 癌症恶病质的中西医诊治现状 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2019, 1(5): 82-85, 77.
- [6] 北京中医药学会脾胃病专业委员会, 张声生, 周强. 参苓白术散和补中益气方临床应用专家共识意见 [J]. 北京中医药, 2018, 37(7): 590-597.
- [7] 金军. 益气健脾法治疗癌症恶病质临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(11): 80-81.
- [8] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [9] LIU Z Y, GUO F F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146.
- [10] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [11] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [12] ZHOU Y Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [13] FEARON K, STRASSER F, ANKER SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 489-495.
- [14] BISWAS A K, ACHARYYA S. Understanding cachexia in the context of metastatic progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(5): 274-284.
- [15] BARACOS VE, MARTIN L, KORC M, et al. Cancer-associated cachexia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 17105.
- [16] SCHMIDT SF, ROHM M, HERZIG S, et al. Cancer Cachexia: More Than Skeletal Muscle Wasting[J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(12): 849-860.
- [17] SCHCOLNIK-CABRERA A, CHÁVEZ-BLANCO A, DOMÍNGUEZ-GÓMEZ G, et al. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated *cachexia*[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(5): 1107-1135.
- [18] ARGILÉS J M, BUSQUETS S, STEMMLER B, et al. Cancer *cachexia*: understanding the molecular basis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 754-762.
- [19] PETRUZZELLI M, WAGNER E F. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated *cachexia*[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(5): 489-501.
- [20] 郭东霖, 覃凤飞, 邓凯烽, 等. 中药汤剂治疗癌症恶病质疗效的 meta 分析 [J]. 重庆医学, 2020, 49(22): 3823-3828.
- [21] 张俊杰, 张跃强. 参苓白术散对结直肠癌患者术后 mFOLFOX6 化疗的减毒增效及增强免疫力的作用 [J]. 湖北中医杂志, 2020, 42(6): 9-11.
- [22] 王浩咏, 刘国荣. 参苓白术散联合化疗对结直肠癌免疫功能及生活质量的影响 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(9): 78-80.
- [23] 陈冬平, 陈晓凡, 周旭等. 参苓白术散加减辅助治疗胃癌疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(4): 457-463.
- [24] 邵帅, 陈梦利, 冯保荣, 等. 基于 Meta 分析的参苓白术散加减辅助治疗肺癌综合疗效系统评价 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 23-28.
- [25] JIANG X Y, YU J Y, WANG X, et al. Quercetin improves lipid metabolism via SCAP-SREBP2-LDLr signaling pathway in early stage diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 827-839.
- [26] WANG R Q, LV J H, JIA C S. Revelation and reflection of overseas acupuncture to acupuncture in China[J]. *Zhongguo Zhenjiu*, 2020, 40(10): 1123-1127.
- [27] ALKHALIDY H, MOORE W, ZHANG Y L, et al. Small molecule kaempferol promotes insulin sensitivity and preserved pancreatic β -cell mass in middle-aged obese diabetic mice[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 532984.

- [28] 程笑, 杨滢霖, 李伟瀚, 等. 山柰酚对 LPS 诱导小鼠急性肾损伤作用及机制探讨 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(17): 1439-1443.
- [29] AHMAD KHAN M, SARWAR A H M G, RAHAT R, et al. Stigmasterol protects rats from collagen induced arthritis by inhibiting proinflammatory cytokines[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106642.
- [30] LI J, DONG J Z, REN Y L, et al. Luteolin decreases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice via a mechanism including decreasing AMPK-SIRT1 signaling in macrophages[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2593-2599.
- [31] MURAKAMI A, ASHIDA H, TERAJO J. Multitargeted cancer prevention by quercetin[J]. *Cancer Lett*, 2008, 269: 315-325.
- [32] HU K, MIAO L, GOODWIN T J, et al. Quercetin remodels the tumor microenvironment to improve the permeation, retention, and antitumor effects of nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2017, 11: 4916-4925.
- [33] RAJENDRAN P, RENGARAJAN T, NANDAKUMAR N, et al. Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 103-112.
- [34] WANG J L, SKOLNIK S. Mitigating permeability-mediated risks in drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6: 171-187.
- [35] GROSSBERG A J, SCARLETT J M, MARKS D L. Hypothalamic mechanisms in *cachexia*[J]. *Physiol Behav*, 2010, 100(5): 478-489.
- [36] McNAIR E, QURESHI M, PRASAD K, et al. Atherosclerosis and the hypercholesterolemic AGE-RAGE axis[J]. *Int J Angiol*, 2016, 25(2): 110-116.
- [37] WANG J Y, HE L Y, YAN W Z, et al. The role of hypertriglyceridemia and treatment patterns in the progression of IgA nephropathy with a high proportion of global glomerulosclerosis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(2): 325-335.
- [38] WANG H, ZHAO L, ZHU L T, et al. Wogonin reverses hypoxia resistance of human colon cancer HCT116 cells via downregulation of HIF-1 α and glycolysis, by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(Suppl 1): E107-E118.
- [39] HU Y, LIU L, CHEN Y, et al. Cancer-cell-secreted miR-204-5p induces leptin signalling pathway in white adipose tissue to promote cancer-associated cachexia[J]. *Nat Commun*. 2023, 14(1): 5179.
- [40] 刘羽茜, 王艳杰, 张林, 等. 基于网络药理学和分子对接法探讨参苓白术散治疗肺癌分子机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(3): 53-59.
- [41] 田婷婷, 刘璇, 叶涛, 等. 参苓白术散治疗结肠癌的网络药理学机制及分子靶点探讨 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(08): 1401-1414.
- [42] 陈江锋, 林芝娴, 郭勇. 基于网络药理学策略探讨四君子汤治疗癌性恶病质的潜在机制 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(2): 122-128.
- [收稿日期] 2022-08-31 [修回日期] 2023-09-22
[本文编辑] 李春德