

基于数据挖掘和网络药理学探析肝癌的用药规律及作用机制*

洪天琪¹ 杨笑亚¹ 张慧燕¹ 葛凯莉¹ 薛洋洋¹ 魏春山^{1,2}

(¹ 广州中医药大学第四临床医学院 深圳 518033 ² 深圳市中医院 深圳 518033)

〔摘要〕 **目的/意义** 通过数据挖掘技术和网络药理学方法探析中药复方专利治疗肝癌的用药规律及其核心对药的作用机制。**方法/过程** 建立肝癌复方专利数据库, 采用 Excel、SPSS Modeler、Cytoscape、Origin、RStudio 进行频数、功效、性味归经、聚类及关联规则分析, 挖掘用药规律和核心对药。利用 TCMSp、OMIM、GeneCards 等数据库收集药物有效活性成分、作用靶点及肝癌相关疾病靶点, 通过 STRING 数据库收集交集靶点、关键靶点和蛋白质互作网络, 运用微生信平台和分子对接技术, 对有效活性成分与关键基因的结合性能进行富集分析及预测。**结果/结论** 中药复方专利治疗肝癌用药重在肝脾并调以扶其正, 同时辅以解毒抑癌、活血化瘀的策略以消除病邪。黄芪、半枝莲可通过多成分、多靶点、多途径的综合作用机制治疗肝癌。

〔关键词〕 肝癌; 数据挖掘; 黄芪; 半枝莲; 网络药理学; 分子对接

〔中图分类号〕 R-058 **〔文献标识码〕** A **〔DOI〕** 10.3969/j.issn.1673-6036.2024.12.006

Exploration of Medication Rules and Mechanism of Liver Cancer Based on Data Mining and Network Pharmacology

HONG Tianqi¹, YANG Xiaoya¹, ZHANG Huiyan¹, GE Kaili¹, XUE Yangyang¹, WEI Chunshan^{1,2}

¹The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China; ²Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, China

〔Abstract〕 **Purpose/Significance** Data mining technology and network pharmacology method are used to analyze medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) compound patents in the treatment of liver cancer and action mechanism of its core drug pairs. **Method/Process** The liver cancer compound patents database is established. Excel, SPSS Modeler, Cytoscape, Origin and RStudio are used to analyze the frequency, efficacy, taste, clustering and association rules, and to discover medication rules and core drug pairs. TCMSp, OMIM, GeneCards and other databases are used to collect drug active ingredients, action targets and liver cancer-related disease targets. The intersection targets, key targets and protein interaction networks are collected through STRING database, and the binding properties of effective active ingredients and key genes are enriched and predicted by using the micro-bio-informatics platform and molecular docking technology. **Result/Conclusion** TCM compound patents for the treatment of liver cancer focus on the simultaneous regulation of the liver and spleen, detoxification and inhibition of cancer, blood circulation and blood stasis. Astragalus and scutellaria barbata may treat liver cancer through multi-component, multi-target, and multi-pathway.

〔Keywords〕 liver cancer; data mining; astragalus; scutellaria barbata; network pharmacology; molecular docking

〔修回日期〕 2024-07-09

〔作者简介〕 洪天琪, 硕士研究生, 发表论文1篇; 通信作者: 魏春山, 副主任医师, 博士生导师。

〔基金项目〕 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 82074384)。

1 引言

原发性肝癌是临床常见恶性肿瘤之一，主要包括肝细胞癌 (liver cancer, HCC)、胆管细胞癌和肝细胞-胆管细胞混合型肝癌，本文仅指 HCC (以下简称肝癌)^[1]。西医治疗肝癌的策略在早期以外科手术、消融和肝移植为主，中晚期则常辅以系统抗肿瘤治疗等。这些方法虽有效，但存在诸多不良反应，如术后复发转移、靶向治疗的毒副作用等。在中医理论中，肝癌归属于“肝积”“癥瘕”“积聚”等范畴，中医中药在肝癌治疗中发挥重要作用，许多中药已被证实具有抗肿瘤、增强机体免疫功能等疗效，且不良反应小，如槐耳颗粒、华蟾素等可以降低肝癌患者术后复发率，改善生活质量。本研究对纳入的中药复方专利进行数据挖掘以探讨肝癌的用药规律，利用网络药理学方法和分子对接技术分析关键药治疗肝癌的潜在作用机制。

2 资料与方法

2.1 数据库建立与挖掘

2.1.1 中药复方来源 在中国专利公布公告网站 (<http://epub.cnipa.gov.cn/>) 以“肝癌”为关键词进行检索，检索时间为建库至 2023 年 9 月 26 日。按照纳入与排除标准和双盲录入原则筛选，将两次结果的相异率控制在 1% 以下，得到最终数据。

2.1.2 纳入与排除标准 纳入标准：肝癌的中药汤剂复方专利，如“一种治疗肝硬化、肝炎、肝癌的中药”。排除标准：肝癌的非中药汤剂复方专利，如实验性研究、外用类专利、器械类专利和保健品类专利等。

2.1.3 中药名称规范 依据《中华人民共和国药典》^[2]、《中华本草》^[3] 及《中药学》^[4]，对录入的中药名称进行规范化处理，若均无此药则保留原名。

2.1.4 中药复方数据挖掘 建立复方专利数据库，对高频药物进行功效类别、用药频次、性味归经分析；运用 Origin 进行系统聚类分析，运用 SPSS Modeler、Cytoscape、RStudio 构建核心中药复杂网

络并进行关联规则分析。

2.2 网络药理学分析

2.2.1 黄芪、半枝莲活性成分及靶点筛选 中药系统药理学数据库与分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 包含 499 味草药及其化合物，涉及人体吸收、分布、代谢评价等，提供有效活性分子的靶标及其疾病信息。以口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、类药性 ≥ 0.18 为筛选标准获取药物活性成分及靶蛋白；运用 UNIPROT 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对靶蛋白进行预测得到药物靶点。

2.2.2 肝癌基因筛选和韦恩图制作 在线人类孟德尔遗传 (online Mendelian inheritance in man, OMIM) 数据库 (<https://omim.org/>) 的基因数据量相对较少。GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 汇总 150 个网络数据库的基因功能查询，可以补充 OMIM 数据库疾病基因数据量的不足。以“hepatocellular carcinoma”为关键词检索疾病靶点。利用微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 制作韦恩图，获得药物与疾病的交集靶点。

2.2.3 关键基因筛选和蛋白质互作网络构建 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 主要用于研究蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络，可以挖掘单个蛋白或者多个蛋白与其他蛋白的相互作用。将交集靶点导入 STRING 数据库，运用 Cytoscape 进行网络拓扑分析，根据连接度、介度、紧密度等拓扑参数筛选基因靶点，选择前 10 位建立 PPI 网络。

2.2.4 GO 与 KEGG 富集分析和复杂网络图构建 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 用于功能和通路富集分析，按照相似的基因功能将基因进行分类。将交集靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析，导入微生信平台和 Cytoscape 构建富集图和疾病-通路-靶点-成分-药物网络图。

2.3 分子对接

分子对接是通过计算方法将配体分子放在受体活性位点,预测受体和药物分子结合可能性的一种理论模拟方法。PubChem数据库保存药物成分的3D结构图,经OpenBabel、AutoDockTools转化得到小分子配体。经蛋白质结构数据库(protein data bank, PDB)(<https://www.rcsb.org/>)确定靶蛋白3D晶体结构TP53(7bwn)、AKT1(7nh5)、EGFR(7aem)、TNF(1a8m)、CASP3(3kjf)、MYC(5q12)、IL6(4nci)、BCL2(5uuk)和HIF1A(8he3),通过PyMol转化得到受体蛋白。将受体蛋白和配体导入AutoDockTool模拟分子对接。

3 结果

3.1 数据整理与分析

3.1.1 专利筛选 按照纳入与排除标准,去除药物组合相同的专利,药名规范后再次去重,得到符合标准的专利412项。

3.1.2 用药频次 412项专利共包含828味中药,总频次6025次。对使用频次 ≥ 45 次的26味中药进行分析,黄芪、白花蛇舌草、半枝莲和柴胡等药物最常用,见表1。功效类别以补虚药最常见,见表2。

表1 复方专利的高频药物

序号	中药名称	频次	频率(%)	序号	中药名称	频次	频率(%)	序号	中药名称	频次	频率(%)
1	黄芪	146	2.407	10	郁金	93	1.533	19	重楼	58	0.956
2	白花蛇舌草	143	2.358	11	鳖甲	89	1.467	20	灵芝	56	0.923
3	半枝莲	129	2.127	12	白芍	84	1.385	21	蜈蚣	56	0.923
4	柴胡	126	2.077	13	当归	74	1.220	22	三棱	53	0.874
5	甘草	119	1.962	14	党参	71	1.171	23	延胡索	51	0.841
6	莪术	105	1.731	15	茵陈	69	1.138	24	龙葵	49	0.808
7	茯苓	97	1.599	16	陈皮	68	1.121	25	大黄	47	0.775
8	白术	96	1.583	17	人参	65	1.072	26	赤芍	46	0.758
9	丹参	93	1.533	18	三七	65	1.072				

表2 高频药物的功效类别分析

序号	功效类别	中药名称	频次	频率(%)
1	补虚	黄芪、甘草、白术、鳖甲、白芍、当归、党参、人参、灵芝	800	13.28
2	清热	白花蛇舌草、半枝莲、重楼、龙葵、赤芍	425	7.05
3	活血化瘀	莪术、丹参、郁金、三棱、延胡索	395	6.56
4	利水渗湿	茯苓、茵陈	166	2.76
5	解表	柴胡	126	2.09
6	理气	陈皮	68	1.13
7	止血	三七	65	1.08
8	平肝息风	蜈蚣	56	0.93
9	泻下	大黄	47	0.78

3.1.3 高频中药属性分析 高频药性分为寒、温、平等,占比最高为寒性药;药味分为苦、甘、辛、淡等,占比最高为苦味;中药归经分为肝、脾、心、肺等,占比最高为肝经,其次为脾经,见图1。

3.1.4 聚类分析 聚类分析得到3组中药组合,见图2。聚类C1:甘草、白芍、茯苓、陈皮、党参、郁金、蜈蚣、灵芝、莪术、柴胡、鳖甲、黄芪、白花蛇舌草、半枝莲。聚类C2:三棱、当归、丹参、赤芍、白术、延胡索、三七、人参。聚类C3:龙葵、重楼、大黄、茵陈。

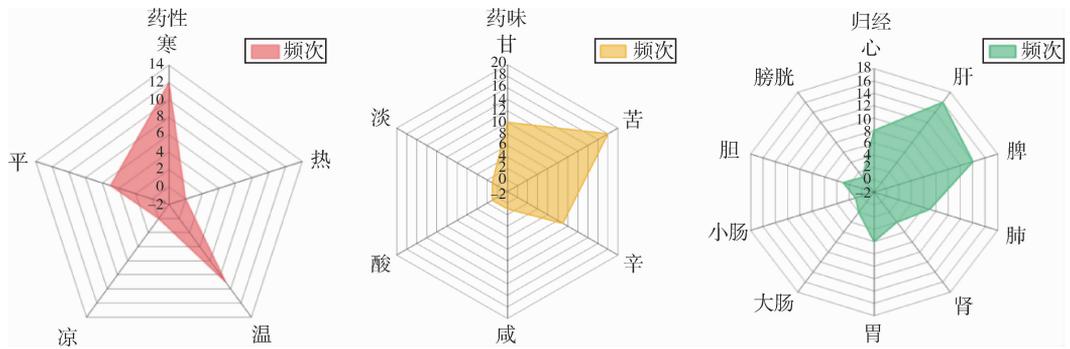


图1 高频中药药性、药味、归经

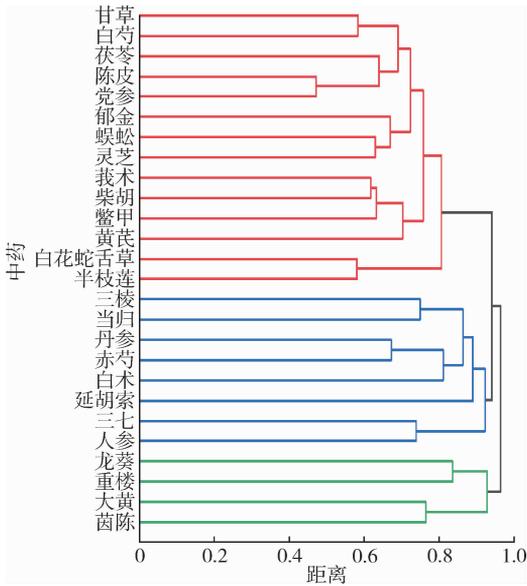


图2 高频中药聚类分析

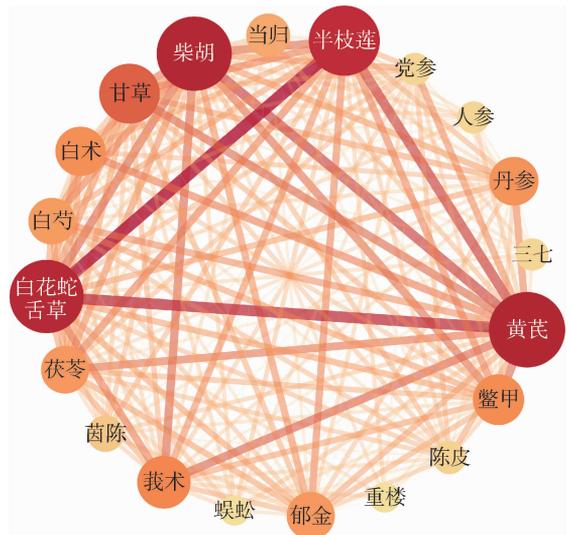


图3 高频中药复杂网络

3.1.5 中药复杂共现网络构建 药物节点颜色越深、形状越大，代表所处地位越重要；药物之间连接线越粗、颜色越深，代表关联度越高，见图3。

3.1.6 关联规则分析 二项关联规则共7条，即对药组合，提升度 > 1 提示二者相关性较好，见表3。统计对药组合在中药复方专利所占频次，见表4。

表3 中药复方专利关联规则分析

序号	后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
1	三棱	莪术	8.98	69.81	2.71
2	党参	黄芪	11.17	64.79	1.83
3	半枝莲	黄芪	12.91	62.50	1.81
4	半枝莲	白花蛇舌草	19.42	62.02	1.79
5	鳖甲	柴胡	13.12	60.67	1.97
6	鳖甲	黄芪	13.12	60.67	1.71
7	党参	柴胡	10.44	60.56	1.96
8	柴胡、党参	黄芪	8.50	81.40	2.30
9	鳖甲、莪术	柴胡	8.25	80.95	2.63
10	党参、黄芪	柴胡	8.50	76.09	2.47
11	半枝莲、莪术	白花蛇舌草	8.50	74.47	2.15
12	半枝莲、柴胡	白花蛇舌草	9.47	70.91	2.04
13	鳖甲、柴胡	黄芪	9.22	70.37	1.99
14	鳖甲、黄芪	柴胡	9.22	70.37	2.28
15	半枝莲、黄芪	白花蛇舌草	8.50	81.40	2.30

表4 对药在复方专利中出现频次

序号	对药	频次	序号	对药	频次
1	半枝莲、白花蛇舌草	78	4	鳖甲、黄芪	53
2	黄芪、半枝莲	63	5	党参、黄芪	46
3	鳖甲、柴胡	56	6	三棱、莪术	38

3.2 黄芪、半枝莲治疗肝癌的机制分析

412项复方专利包含黄芪、半枝莲的有63项，关联规则分析显示支持度12.91%，置信度62.50%，提升度1.81。黄芪益气扶正，半枝莲清热解毒，二者能发挥扶正祛邪、攻补兼施的作用。查阅文献，发现此对药治疗肝癌的研究较少，因此进一步深入探究黄芪、半枝莲治疗肝癌的潜在作用机制。

3.2.1 药物活性成分 运用TCMSP数据库和有关文献补充获得黄芪活性成分20个，半枝莲活性成分27个，见表5。“HQ”代表黄芪活性成分；“BZL”代表半枝莲活性成分，黄芪与半枝莲相同活性成分编码为MOL000098。

表5 黄芪、半枝莲的活性成分

药物成分	编码	药物成分	编码
HQ1	MOL000211	BZL5	MOL012250
HQ2	MOL000239	BZL6	MOL012251
HQ3	MOL000296	BZL7	MOL002776
HQ4	MOL000033	BZL8	MOL012254
HQ5	MOL000354	BZL9	MOL000953
HQ6	MOL000371	BZL10	MOL000358
HQ7	MOL000378	BZL11	MOL012266
HQ8	MOL000379	BZL12	MOL001973
HQ9	MOL000380	BZL13	MOL012269
HQ10	MOL000387	BZL14	MOL012270
HQ11	MOL000392	BZL15	MOL000449
HQ12	MOL000417	BZL16	MOL000173
HQ13	MOL000422	BZL17	MOL001735
HQ14	MOL000433	BZL18	MOL001755
HQ15	MOL000442	BZL19	MOL002714
HQ16	黄芪总皂苷	BZL20	MOL002915
HQ17	黄芪多糖	BZL21	MOL000351
HQ18	MOL000409	BZL22	MOL000359
HQ19	MOL000407	BZL23	MOL005190
HQ20	MOL000098	BZL24	MOL005869
BZL1	MOL001040	BZL25	MOL000006
BZL2	MOL012245	BZL26	MOL008206
BZL3	MOL012246	BZL27	MOL000098
BZL4	MOL012248		

3.2.2 韦恩图及PPI网络 韦恩图显示疾病靶点296个，药物靶点11504个，交集靶点共248个。以前10位核心基因构建PPI网络，节点颜色越深，成为关键目标的概率越高，见图4。

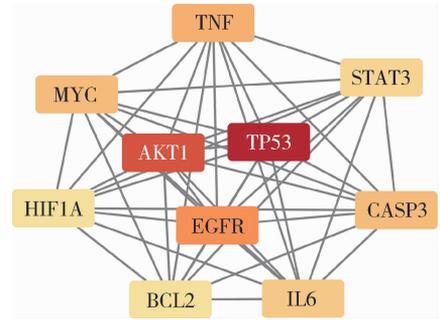


图4 前10位关键靶点PPI网络

3.2.3 潜在靶点的富集图分析 GO功能包括生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cell component, CC)与分子功能(molecular function, MF)，根据P值取前10条作图，见图5。生物过程与对外源性刺激的反应、凋亡过程负调控和基因表达正调控等有关；细胞组分包括细胞质、核质和细胞外间隙等；分子功能以酶结合、蛋白结合和RNA聚合酶II转录因子活性为主。根据P值选取前30条KEGG通路作图，结果显示以肿瘤信号通路、AGE-RAGE信号通路等为主，还有IL-17信号通路、TNF信号通路、PI3K-Akt信号通路、p53信号通路和MAPK信号通路等。

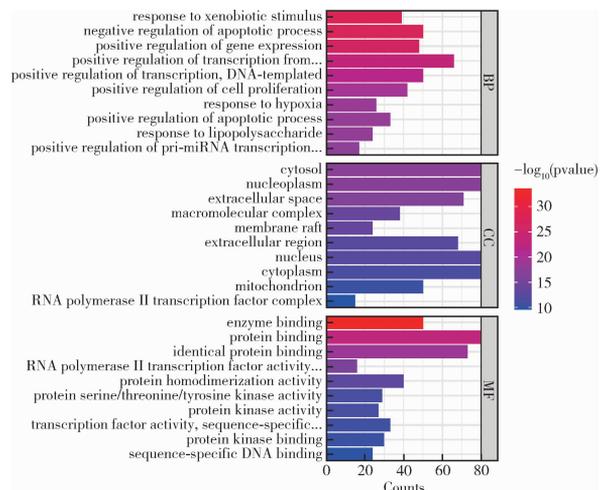


图5 GO功能富集分析

3.2.4 疾病-通路-靶点-成分-药物网络图 药物有效活性成分按度值依次排序, 前 10 位, 见表 6。

表 6 前 10 位药物有效活性成分

药物成分	靶标蛋白	度值
BZL27、HQ20	quercetin	149
BZL26	moslosooflavone	80
HQ13	kaempferol	59
BZL17	Dinatin	45
HQ7	7-O-methylisomucronulatol	44
HQ11	formononetin	38
BZL11	rivularin	38
BZL20	salvigenin	37
HQ5	isorhamnetin	34
HQ19	astragaloside IV	32

将黄芪和半枝莲的 46 个中药成分、248 个作用靶点及前 20 条通路导入 Cytoscape 得到药物-成分-靶点-通路-疾病图, 见图 6。BZL27 和 HQ20 度值最大, 代表的是化合物槲皮素 (quercetin), 可知槲皮素是药物与疾病靶点作用最强的活性成分, 其次为 5-羟基-7, 8-二甲氧基黄酮 (moslosooflavone) 和山柰酚 (kaempferol)。

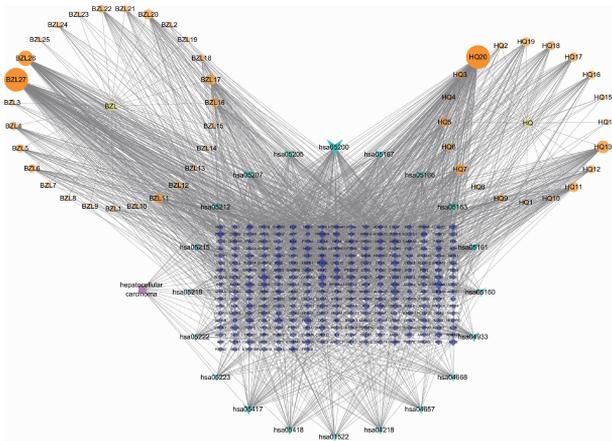


图 6 药物-成分-靶点-信号通路-疾病

注: 黄色为药物简称, 橙色为药物成分, 蓝色为潜在靶点, 绿色为通路, 紫色为疾病名称。

3.3 分子对接

槲皮素、5-羟基-7, 8-二甲氧基黄酮、山柰酚与 TP53、AKT1、EGFR、TNF、CASP3 的结合能均 < -5.00 kJ/mol, 提示与肝癌核心靶点具有较好的结合能力, 推测这 3 种活性成分为治疗肝癌的

关键活性成分, 对接结果, 见表 7。部分活性成分与受体蛋白可视化, 见图 7。槲皮素与 AKT1 通过 Thr291、Phe293、Typ315、UC8502 形成氢键, 5-羟基-7, 8-二甲氧基黄酮与 AKT1 通过 Leu78、Gln59 形成氢键, 山柰酚与 TP53 通过 Leu195、Ser86、Cys276、Ala279、Asn278 形成氢键。

表 7 药物活性成分与靶蛋白分子对接

化合物	作用靶点	结合能 (kJ/mol)
quercetin	TP53	-6.01
quercetin	AKT1	-6.76
quercetin	EGFR	-5.61
quercetin	TNF	-6.50
quercetin	CASP3	-5.97
quercetin	MYC	-7.41
quercetin	IL6	-5.59
quercetin	BCL2	-5.81
quercetin	HIF1A	-4.31
moslosooflavone	TP53	-5.86
moslosooflavone	AKT1	-6.25
moslosooflavone	TNF	-6.70
moslosooflavone	TNF	-6.70
moslosooflavone	CASP3	-5.32
moslosooflavone	IL6	-5.75
kaempferol	TP53	-6.36
kaempferol	AKT1	-6.28
kaempferol	TNF	-7.85
kaempferol	TNF	-7.85
kaempferol	CASP3	-5.93
kaempferol	BCL2	-6.30

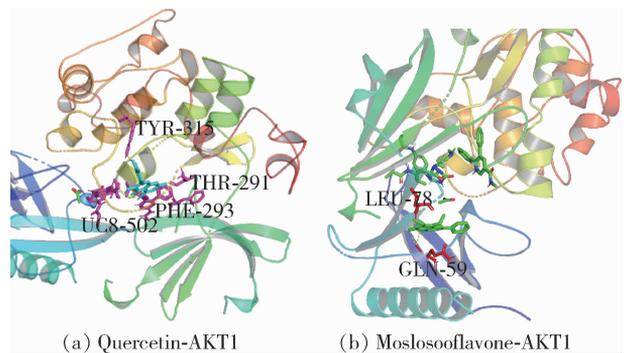


图 7 部分活性成分与受体蛋白的分子对接可视化

3.4 网络药理学的利与弊

网络药理学通过其数据库和多元工具构建“成分-靶点-疾病”网络图, 为中医药领域带来革新性的视角, 能够深入分子层面阐述中药单味药及复

方制剂的作用机制,推动了中医药的现代化发展进程,但是网络药理学在复方研究和实际应用中也存在以下问题。一是网络药理学需要海量数据支撑,但当前数据库的靶点信息在准确性、可靠性和全面性方面还有待提高。二是靶点具有激活、失活等多种活性状态,药物类型也可能分为抑制剂、激动剂、拮抗剂等。而分子对接仅是通过几何算法和能量匹配来预测药物靶点与疾病靶点活性位点的结合可能性,不能判断二者结合的作用类型。因此应客观看待中药网络药理学研究,明确认识到任何理论模型的构建均仅是实验预测的一部分。

4 讨论

4.1 肝癌的机制及治疗

肝癌是多种因素作用形成的一种“癌毒”蕴结于内的疾病,包括七情内伤、饮食不节、劳倦过度、外感六淫邪毒等。肝癌病位在肝,与脾肾密切相关。疾病早期以邪实为主,日久则兼见正气亏虚。吴福宁认为肝癌的病机为“正气不足,气、血、瘀、痰、湿、浊、毒”,强调血瘀的重要性^[5]。国医大师徐经世认为肝癌病机关键在于“正气不足”,脾胃受损最为常见^[6]。杨忠光认为肝癌患者肝肾亏损,阴阳毒互结于肝胆,治疗当虚实补泻^[7]。肝癌病机为本虚标实,治疗以扶正祛邪为法,即“养正祛邪化积”法。

本研究高频药物为黄芪、白花蛇舌草、半枝莲、柴胡、甘草等,以补虚药、清热药、活血化瘀药、化湿药为主,与肝癌病因病机基本相符。中药性味归经结果提示肝癌治疗重在苦寒清热,尤其重视肝和脾之间的关系。肝脾同属中焦,二者五行相克,脾主运化,布散水谷精微以化生气血;肝主疏泄,全身气机条达舒畅,则三焦疏利,以助脾土运化水湿,土实木则安。在《本草纲目》中,黄芪被誉为“补药之长”。现代药理研究表明,黄芪多糖具有抑制肿瘤细胞增殖、促进癌细胞凋亡、调节免疫功能等作用,还可逆转肿瘤细胞对化疗的多重耐药^[8-12]。白花蛇舌草和半枝莲是支持度最高的对药组合,为清热解毒之品,适用于湿热毒聚证型肝

癌。张金良认为“癥积”和“毒邪”在肝癌发展中占据重要地位,重用白花蛇舌草与半枝莲解毒消癥,可以增强抗肿瘤活性,避免癌毒扩散^[13],加上黄芪补益元气,适用于湿热毒聚夹虚证型肝癌。聚类新处方 C1 扶正祛邪并举,组方与柴芍六君子汤相似,强调健脾补虚,疏肝柔肝,适用于脾虚肝郁之证。临床随证加减,兼顾祛邪,多配伍莪术、鳖甲化瘀散结,丹参行气活血以通肝络,茵陈利湿退黄,体现“养正祛邪化积”法的治则。

4.2 药物活性成分的药理研究

随着中药药理学的不断完善,发现部分黄酮类、酚类、醌类等中药活性成分能够抑制肿瘤细胞增殖、转移、侵袭等。中药活性成分槲皮素、5-羟基-7,8-二甲氧基黄酮和山柰酚,均为黄酮类化合物。槲皮素可通过上调 Bax 蛋白、Caspase-3 蛋白酶和下调 Polo 样激酶-1、细胞周期蛋白 B1 等靶向细胞凋亡^[14],抑制癌细胞增殖、转移和诱导癌细胞凋亡^[15]。5-羟基-7,8-二甲氧基黄酮可能对某些癌细胞具有细胞毒性作用^[16],但在肝癌治疗方面还有待进一步研究。山柰酚具有抗氧化、抗炎、抗癌等作用,可以诱导 HCC 自噬性细胞死亡,发挥抑制肝癌细胞增殖的作用^[17],也可以通过 MMP-9、AKT 信号通路抑制 HCC 细胞的侵袭^[18]。

黄芪、半枝莲治疗肝癌涉及的信号通路有肿瘤信号通路、PI3K-AKT 信号通路、P53 信号通路和 MAPK 信号通路等,其中 MAPK 信号通路是肝癌形成最关键的通路之一,广泛地参与 HCC 的异常激活^[19]。黄芪、半枝莲治疗肝癌的核心基因是 TP53、AKT1、EGFR 等。TP53 是肝癌中突变程度最高的基因,其编码的 p53 蛋白参与 DNA 修复、细胞周期控制及细胞自噬、衰老和凋亡等^[20]。细胞实验表明槲皮素可引起 p53 蛋白上调和细胞周期蛋白 D1 下调,也间接证实了槲皮素的抗癌作用^[21]。AKT1 在肝脏中广泛表达,参与肝癌发生的确切机制尚不清楚。研究发现在 HCC 小鼠中 AKT1 的表达量较高,可通过调节肝癌细胞增殖参与 HCC 的发生发展^[22]。EGFR 可以通过 MAPK、PI3K-AKT 信号通路诱导癌细胞增殖,与血管生成、肿瘤侵袭及抑制细胞凋亡有

关^[23-24]。乐伐替尼是目前一线肝癌靶向治疗药物,研究人员发现敲除 EGFR 可以提高肝癌细胞对乐伐替尼的药物敏感性,小鼠肝癌模型实验也证实了仑伐替尼联用 EGFR 抑制剂(如吉非替尼)可以抑制肝癌细胞增殖,这可能与抑制 ERK/MAPK 信号通路有关^[25]。

5 结语

本研究基于国家复方专利数据库和多元工具探索了肝癌的用药规律,利用网络药理学方法初步预测了黄芪、半枝莲通过多成分、多靶点、多途径治疗肝癌的潜在机制,为临床应用和理论研究提供可靠参考。

作者贡献: 洪天琪负责研究设计、数据分析与绘图、论文撰写与修订;杨笑亚、张慧燕负责数据核对、论文修订;葛凯莉、薛洋洋负责数据筛选、数据库建设、论文修订;魏春山负责研究设计、论文指导。

利益声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.
- 2 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版)一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- 3 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- 4 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 中国中医出版社, 2018.
- 5 盛丹丹, 李振前, 陈着, 等. 吴福宁教授从血瘀论治原发性肝癌临床经验[J]. 河北中医, 2023, 45(10): 1597-1600.
- 6 周灏, 刘丽丽, 施美, 等. 徐经世国医大师扶正祛邪治疗肝癌经验总结[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(2): 106-109.
- 7 张小俊, 周朝娟, 丁斗, 等. 杨忠光主任以疏肝实脾益肾论治肝癌经验总结[J]. 光明中医, 2023, 38(21): 4136-4139.
- 8 产柳佳, 杨舒雯, 闫亚冬, 等. 黄芪多糖对肝癌 HepG2. 215 细胞的抑制作用及其机制研究[J]. 传染病信息, 2022, 35(2): 130-134.
- 9 ZHENG Y, REN W, ZHANG L, et al. A review of the pharmacological action of astragalus polysaccharide [J]. *Frontiers in pharmacology*, 2020, 11(3): 349.
- 10 LAI X, XIA W, WEI J, et al. Therapeutic effect of astragalus polysaccharides on hepatocellular carcinoma h22-bearing mice [J]. *Dose-response*, 2017, 15(1): 1-6.

- 11 梅洁, 王小嫚, 谢蕾, 等. 黄芪多糖抑制肝癌 Bel-7402/5-FU 耐药细胞株增殖及对耐药基因的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(4): 326-329.
- 12 陈泽山, 邓鑫, 朱文琳, 等. 黄芪对肝癌的影响及潜在机制[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 157-160.
- 13 郭丹丹, 于思明, 张金良, 等. 张金良教授运用组药治疗肝癌经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(6): 561-562.
- 14 SETHI G, RATH P, CHAUHAN A, et al. Apoptotic mechanisms of quercetin in liver cancer: recent trends and advancements [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 1-20.
- 15 王惠丽, 胡子有, 苑召虎, 等. 槲皮素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(1): 126-128, 130.
- 16 CHEUNG M K, GRACE GAR-LEE Y U, GOMES A J, et al. Network pharmacology reveals potential functional components and underlying molecular mechanisms of andrographis paniculata in esophageal cancer treatment [J]. *Phytotherapy research*, 2022, 36(4): 1748-1760.
- 17 GUO H, LIN W, ZHANG X, et al. Kaempferol induces hepatocellular carcinoma cell death via endoplasmic reticulum stress-CHOP-autophagy signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82207-82216.
- 18 JU P C, HO Y C, CHEN P N, et al. Kaempferol inhibits the cell migration of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing MMP-9 and akt signaling [J]. *Environmental toxicol*, 2021, 36(10): 1981-1989.
- 19 刘晶晶, 牟艳玲. 肝细胞癌相关信号通路及靶向药物的研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(4): 341-348.
- 20 CALDERARO J, ZIOL M, PARADIS V, et al. Molecular and histological correlations in liver cancer [J]. *Hepatology*, 2019, 71(3): 616-630.
- 21 LIU Z J, XU W, HAN J, et al. Quercetin induces apoptosis and enhances gemcitabine therapeutic efficacy against gemcitabine-resistant cancer cells [J]. *Anti-cancer drugs*, 2020, 31(7): 684-692.
- 22 ZHONG X, MENG X, PIN L, et al. The mTORC2-Akt1 cascade is crucial for c-myc to promote hepato-carcinogenesis in mice and humans [J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1600-1613.
- 23 SHARMA B, SINGH V J, CHAWLA P A. Epidermal growth factor receptor inhibitors as potential anticancer agents: an update of recent progress [J]. *Bioorganic chemistry*, 2021, 116(11): 105393.
- 24 ZUBAIR T, BANDYOPADHYAY D. Small molecule EGFR inhibitors as anti-cancer agents: discovery, mechanisms of action, and opportunities [J]. *International journal of molecular sciences* 2023, 24(3): 1-19.
- 25 JIN H, SHI Y, LV Y, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib [J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 730-734.