

基于网络药理学探讨威灵仙-天花粉药对抗癌的作用机制

司红梅, 于旭东, 商建伟, 宋连英, 孟繁超, 张耀圣*
(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

[摘要] 目的:基于网络药理学探讨“威灵仙-天花粉”抗癌症的潜在靶点和作用机制。方法:应用中药系统药理学分析平台(TCMSP)根据口服生物利用度(OB)和类药性(DL)对威灵仙和天花粉的活性成分和相应靶蛋白进行筛选;应用GeneCards, OMIM数据库筛选癌症疾病的靶点,应用R语言软件筛选威灵仙、天花粉与癌症疾病共同靶点;应用Cytoscape 3.7.2软件构建“药物-活性成分-疾病-靶点”网络图;应用STRING数据库绘制共同靶点蛋白互作网络(PPI);应用R语言软件对有效作用靶点进行基因本体(GO)功能,京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。结果:从威灵仙-天花粉药对中共获得9个有效活性成分,共检索出31个靶点基因,从癌症疾病中检索出的相关靶基因为814个,两者相关靶基因进行匹配,得到共同靶基因9个,这些靶点主要涉及内肽酶、半胱氨酸型内肽酶活性参与凋亡过程以及癌症坏死因子受体超家族结合等生物学过程,并通过调节细胞凋亡,麻疹,乙型肝炎,卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染,p53,白细胞介素(IL)-17,肿瘤坏死因子(TNF)等多条通路从而发挥治疗癌症的作用。结论:初步研究了威灵仙-天花粉治疗癌症的作用机制,威灵仙-天花粉药对具有多个活性成分,能通过多个靶点、多个通路来发挥治疗癌症的作用。

[关键词] 网络药理学;威灵仙;天花粉;抗癌症;作用机制;靶点

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)05-0182-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210215

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200723.1214.020.html>

[网络出版日期] 2020-7-23 14:26

Anti-cancer Mechanism of "Clematis Radix et Rhizoma-Trichosanthis Radix" Based on Network Pharmacology

SI Hong-mei, YU Xu-dong, SHANG Jian-wei, SONG Lian-ying, MENG Fan-chao, ZHANG Yao-sheng*
(Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the potential targets and mechanism of action of "Clematis Radix et Rhizoma-Trichosanthis Radix" based on network pharmacology. **Method:** Chinese Medicine System Pharmacology Analysis Platform (TCMSP) was used to screen out active ingredients and corresponding target proteins of Clematis Radix et Rhizoma and Trichosanthis Radix according to oral bioavailability (OB) and drug likeness (DL), cancer disease targets were screened out using GeneCards and OMIM databases, R language software was used to screen out common targets of clematis, trichosanthin and cancer diseases, Cytoscape 3.7.2 software was used to construct a network map of "drug-active ingredient-disease-target", STRING database was used to draw protein protein interaction (PPI) of common target proteins, R language software was used to perform enrichment analysis of gene ontology (GO) functions and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) channels on effective targets. **Result:** A total of 9 effective active ingredients were obtained from Clematis Radix et Rhizoma-Trichosanthis Radix powder pair. A total of 31 target genes were searched, and 814 relevant target genes were searched from cancer diseases. The two kinds of relevant target genes were matched to obtain 9 common target genes, which mainly involved endopeptidase, cysteine-type endopeptidase activities

[收稿日期] 20200517(008)

[基金项目] 北京中医药“薪火传承3+3工程”项目

[第一作者] 司红梅,在读硕士,从事中医外科学方向研究,E-mail:1727328932@qq.com

[通信作者] *张耀圣,主任医师,教授,博士生导师,从事中医外科学方向研究,E-mail:ysz3129@163.com

involving in the apoptosis process and cancer necrosis factor receptor superfamily binding and other biological processes, and played a role in the treatment of cancers by regulating apoptosis, measles, hepatitis B, kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection, p53, interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor (TNF) and many other pathways. **Conclusion:** The mechanism of Clematis Radix et Rhizoma-Trichosanthis Radix in the treatment of cancer is preliminarily studied. Clematis Radix et Rhizoma-Trichosanthis Radix has multiple active ingredients and can play a role in treating cancer through multiple targets and multiple pathways.

[Key words] internet pharmacology; Clematis Radix et Rhizoma; Trichosanthis Radix; anticancer; mechanism; targets

癌症包括癌和肉瘤,起源于上皮组织的恶性肿瘤称为癌,在恶性肿瘤中最为常见,而起源于间叶组织的恶性肿瘤统称为肉瘤。一般人们所说的“癌症”泛指所有恶性肿瘤。癌症细胞具有增殖分化异常、浸润性和转移性等生物学特征,涉及多因子、多步骤,分为致癌、促癌、演进3个过程。与吸烟、遗传因素、环境污染、不合理饮食等因素密切相关。世界卫生组织在《全球癌症报告》中称2018年有960万人死于癌症,与2012年调查获得的820万癌症死亡病例相比,数据上升幅度显著提高,2018年国家癌症中心发布有关于中国的癌症相关数据,显示导致中国居民死亡的主要原因就是肿瘤;且无论在中国的任何地区,癌症的发病率和死亡率都在不断上升^[1]。目前西医在癌症方面的治疗,常规采取手术治疗,并且根据不同情况选择是否配合放化疗,但放化疗之后患者会出现许多不良反应,诸如免疫功能下降、营养不良、胃肠道反应等,也有患者在术后出现癌症转移的情况,这些不良情况的发生导致患者生存质量下降。因此,通过探索癌症的发生机制,并且寻找安全有效的药物,对于改善癌症术后或放化疗之后出现的不良反应有着重大的意义。

癌症属于中医的“积证”范畴,基本病机是气血湿瘀毒互结而成,常伴随机体气血阴阳的不足,张耀圣教授从事中医外科学临床研究多年,对于癌症的治疗颇有心得,笔者选取张耀圣教授治疗癌症的常用药对“威灵仙-天花粉”进行深入研究,以探讨“威灵仙-天花粉”抗癌的作用机制。“威灵仙-天花粉”药对为张耀圣教授特殊应用,临床许多医家应用威灵仙治疗风湿痹痛,可见其止痛通络之力很强,张耀圣教授认为癌症也具有经络气血不通的特点,故在癌症治疗时加上威灵仙这位药,经长期临床验证,疗效值得肯定;天花粉既能养阴又能消肿排脓,两者搭配,既能辛散通络,又有助于消除癌肿,且不伤阴液,故将两味药搭配一起使用。威灵仙为毛茛科植物威灵仙、棉团铁线莲、东北铁线莲

的干燥根及根茎,性温,味辛、咸,主归膀胱经,具有祛风湿、通经络、止痹痛、消骨鲠的功效,因其走窜力强,可通行十二经络,全身上下无处不到,故可通气滞、散血瘀、化痰湿,《本草正义》言其“以走窜消克为能事,积湿停痰血凝气滞,诸实宜之。”现代药理研究发现威灵仙的化学成分包括三萜皂苷类、原白头翁素和白头翁素、多糖类等,研究表明三萜皂苷 mandshunosides A~B 对2种结直肠癌细胞 HCT 116[半抑制浓度(IC_{50})分别为2.1, 2.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$]和 HT-29(IC_{50} 分别为3.7, 3.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)有抑制活性;通过研究威灵仙不同部位的抗癌活性发现,总皂苷对体外培养的艾氏腹水癌、肉瘤 S180(腹水型)和肝癌腹水型(Hep A)细胞的 IC_{50} 分别为242, 193, 130 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,体内实验显示,总苷0.25, 0.5, 1.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 对小鼠 S180 瘤重抑制率分别为40.3%, 55.1%, 53.0%^[2-5]。天花粉系葫芦科植物栝楼或双边栝楼的干燥根,性寒,味苦、微甘,主归肺、胃经,具有养阴清热,消肿排脓的功效,适用于热毒结聚导致的痈肿疮疡,因其尚可养阴,故可用于癌症病人后期出现气阴不足,毒邪留恋的情况,扶正以祛邪。现代药理研究证明,天花粉中的天花粉蛋白、多糖、氨基酸等化学成分能够通过抑制癌症细胞增殖分化、促进癌症细胞凋亡等多种途径发挥抗癌作用;实验证实天花粉蛋白能抑制体外培养结肠癌细胞株 CMT-93 的增殖并诱导其凋亡,另有研究发现,天花粉蛋白能降低小鼠心脏迁移血管内皮细胞诱导的人绒毛癌细胞出现的概率;天花粉多糖对人外周血单个核细胞(PBMC)有明显促增殖和活化作用,不同程度地上调 T 淋巴细胞亚群中 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ T 细胞的含量,并对人宫颈癌细胞和人乳腺癌细胞的生长有显著抑制作用^[6-8]。

由此可见威灵仙-天花粉药对中的化学成分具有抗癌作用,但是其具体的机制有待进一步明确,笔者通过对威灵仙-天花粉药对进行网络药理学研究,进一步证实其发挥效应的具体机制,为中医药

治疗癌症提供确切依据。

1 材料与方法

1.1 威灵仙、天花粉的活性成分的筛选 应用中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmssp.php>)检索威灵仙、天花粉的所有活性成分,并根据口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18为筛选条件,筛选出威灵仙、天花粉的活性成分。

1.2 癌症靶点的收集 将搜索关键词设置为“cancer”,使用 GeneCards (<https://www.genecards.org/>), OMIM (<https://www.omim.org/>)数据库对癌症的靶点进行搜索,由于通过 GeneCards 检索出的靶点有 25 019 个,故保留分值≥30 的癌症靶点,与 OMIM 数据库中的癌症基因进行合并、去重后,得到癌症的靶点。

1.3 药物-疾病靶点取交集 为明确威灵仙-天花粉药对与癌症潜在靶点间的相互作用,利用 R 软件将药物与疾病靶点取交集,并通过绘制 Venn 图的形式展现药物与疾病存在的交集靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建 将得到的药物-疾病的共同靶点上传至 STRING

数据库 (<https://string-db.org/>),设置检索条件“Homo sapiens”,以置信度≥0.4 作为筛选条件获取 PPI 关系网络模型,即 PPI 网络。

1.5 药物-活性成分-疾病-靶点互作网络构建 应用 Cytoscape 3.7.2 软件,将药物、活性成分、疾病、靶点之间联系通过做网络图的方式展现出来,以系统分析威灵仙-天花粉药对中治疗癌症的潜在作用靶点。

1.6 基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 通过 GO 和 KEGG 分析,探索药物和疾病的共同靶基因具体参与了哪些生物学过程,并介导了哪些生物信号通路。根据富集在不同通路上面的基因数目,了解基因主要的功能,以探究威灵仙-天花粉对癌症的作用机制。

2 结果

2.1 威灵仙、天花粉的活性成分的筛选 通过 TCMSP 数据库对威灵仙-天花粉药对已知活性成分进行筛选,结果显示威灵仙活性成分为 57 个,天花粉活性成分为 15 个,将筛选条件设置为 OB≥30% 和 DL≥0.18,对威灵仙、天花粉的活性成分进行初步筛选,并去掉重复分子,共得到 9 个活性成分,其中威灵仙 7 个,天花粉 2 个。见表 1。

表 1 威灵仙、天花粉的活性成分筛选

Table 1 Screening of active ingredients of Clematis Radix et Rhizoma and Trichosanthis Radix

中药	分子编号	活性成分	OB/%	DL
威灵仙	MOL001663	(4a <i>S</i> ,6a <i>R</i> ,6a <i>S</i> ,6b <i>R</i> ,8a <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,12a <i>R</i> ,14b <i>S</i>)-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,10-3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,11-14b-tetradecahydricene-4a-carboxylic acid	32.03	0.76
威灵仙	MOL002372	(6 <i>Z</i> ,10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,18 <i>E</i>)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,24-14,18,22-hexaene	33.55	0.42
威灵仙	MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75
威灵仙	MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
威灵仙	MOL005594	clematosideA ¹ _qt	37.51	0.76
威灵仙	MOL005598	embinin	33.91	0.73
威灵仙	MOL005603	heptyl phthalate	42.26	0.31
天花粉	MOL004355	菠菜甾醇	42.98	0.76
天花粉	MOL006756	仙人掌甾醇	37.42	0.75

2.2 癌症靶点的收集 通过检索 GeneCards, OMIM 数据库得到癌症疾病靶点,在 GeneCards 中共获得 25 019 个癌症靶点,筛选出分值≥30 的癌症靶点 403 个,合并 OMIM 数据库所获得的 445 个靶点,经过筛选去重后共得到 814 个癌症靶点。

2.3 药物与疾病靶点取交集 利用 R 软件将药物与疾病靶点取交集,其中威灵仙-天花粉靶基因共 31 个,癌症的靶基因为 814 个,得到交集靶点共

9 个,见图 1。

2.4 PPI 网络的构建 将药物-疾病的 9 个共同靶基因上传至 STRING 数据库平台,得到 PPI 网络,见图 2。应用 R 语言软件统计疾病和药物共同靶点出现的频次,并通过 Excle 软件绘制条形图,见图 3。

2.5 药物-活性成分-疾病-靶点互作网络构建 应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建互作网络,共包括 16 个节点,其中靶点占 9 个,疾病占 1 个,活性成分占

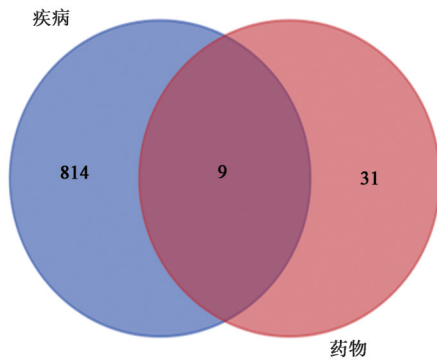


图1 药物和疾病靶点韦恩

Fig. 1 Venn diagram of drug and disease targets

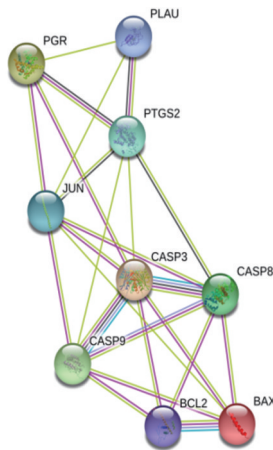


图2 药物与疾病共同靶点PPI网络

Fig. 2 Drug and disease common target protein interaction network

4个,药物占2个;经统计共有35条边,见图4。

2.6 GO分析和KEGG通路富集分析 通过安装R软件下的"clusterProfiler""DOSE""pathview"安装包后,对疾病-药物之间的9个共同靶点进行GO和

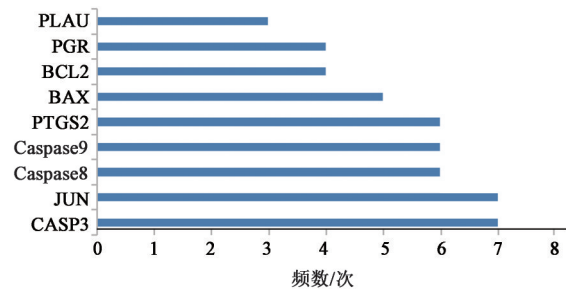
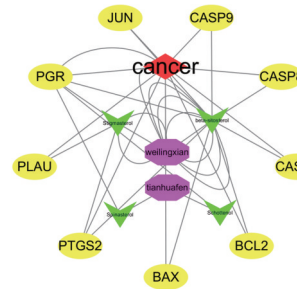


图3 药物与疾病共同靶点蛋白出现频数

Fig. 3 Frequency of common target proteins of drugs and diseases



红色.疾病;绿色.化学成分;紫色.代表药物;黄色.药物和疾病的共同靶点

图4 药物-活性成分-疾病-靶点相互作用网络

Fig. 4 Drug-active ingredient-disease-target interaction network

KEGG分析,以 $P < 0.05$ 为标准进行筛选,结果共得到30条GO生物学过程条目,KEGG相关通路62条。

2.6.1 GO功能富集分析 在30条功能分析条目中,涉及到酶活性、死亡受体结合、肿瘤坏死因子受体超家族结合、泛素蛋白连接酶结合、蛋白酶结合、细胞周期蛋白依赖性蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂活性等各方面生物学过程,列举了生物学功能排名前20的条目,见图5。

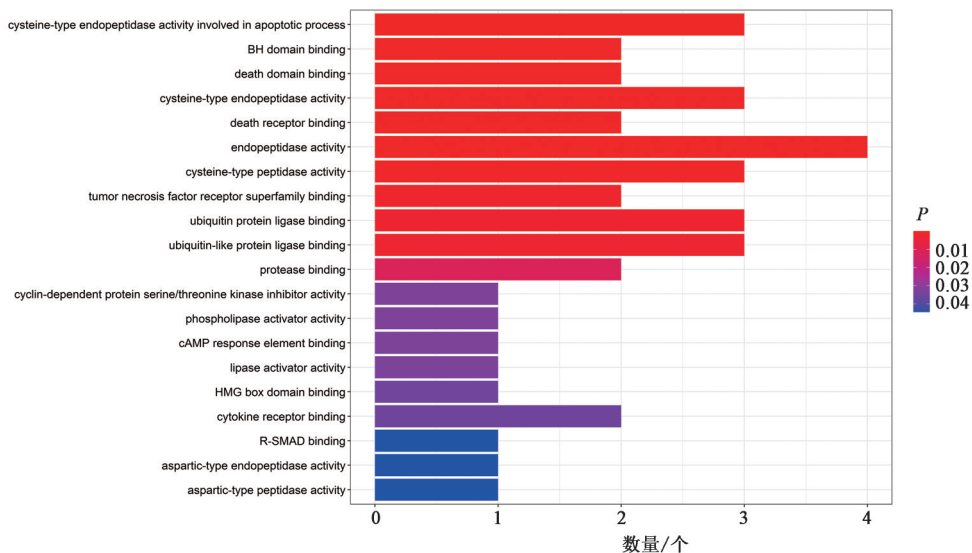


图5 GO富集分析柱状

Fig. 5 Analysis of GO enrichment

2.6.2 KEGG 富集通路分析 在得到的 62 条信号通路中,涉及凋亡通路、细胞凋亡、铂耐药、大肠癌、胰腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌等通路,还包含 p53 信号通路(p53),白细胞介素(IL)-17 信号通路,肿瘤坏死因子(TNF)等多种经典通路。

列举 KEGG 富集通路前 20 的条目进行气泡图分析,其中原点由小到大代表分值逐渐升高,靶点富集数目多,通路显著性逐渐增强;颜色由蓝变红,代表 P 值逐渐减小,可信度高,见图 6。列举靶点富集通路结果,见表 2。

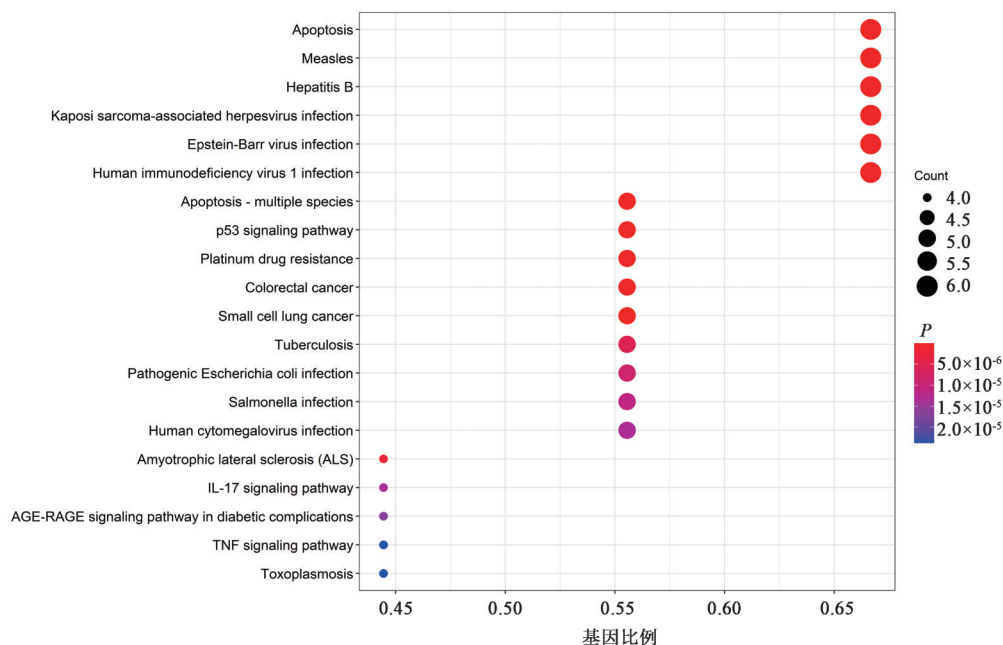


图 6 KEGG 通路富集分析气泡(前 20 个)

Fig. 6 KEGG channel enrichment analysis bubble chart(top 20)

表 2 靶点通路富集结果

Table 2 Result of target pathway enrichment

编号	基因通路	数量/个	P
hsa04215	apoptosis-multiple species	5	9.02x10 ⁻¹¹
hsa04210	apoptosis	6	1.70x10 ⁻⁹
hsa05162	measles	6	1.86x10 ⁻⁹
hsa05161	hepatitis B	6	4.91x10 ⁻⁹
hsa04115	p53 signaling pathway	5	6.17x10 ⁻⁹
hsa01524	platinum drug resistance	5	6.62x10 ⁻⁹
hsa05167	kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	6	1.13x10 ⁻⁸
hsa05210	colorectal cancer	5	1.53x10 ⁻⁸
hsa05169	epstein-barr virus infection	6	1.80x10 ⁻⁸
hsa05222	small cell lung cancer	5	2.15x10 ⁻⁸
hsa05170	human immunodeficiency virus 1 infection	6	2.48x10 ⁻⁸
hsa05014	amyotrophic lateral sclerosis(ALS)	4	2.80x10 ⁻⁷
hsa05152	tuberculosis	5	6.27x10 ⁻⁷
hsa05130	pathogenic escherichia coli infection	5	1.11x10 ⁻⁶
hsa05132	salmonella infection	5	1.48x10 ⁻⁶
hsa05163	human cytomegalovirus infection	5	1.90x10 ⁻⁶
hsa04657	IL-17 signaling pathway	4	2.12x10 ⁻⁶
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	4	2.72x10 ⁻⁶

续表 2

编号	基因通路	数量/个	<i>P</i>
hsa04668	TNF signaling pathway	4	4.28×10 ⁻⁶
hsa05145	toxoplasmosis	4	4.28×10 ⁻⁶
hsa04932	non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD)	4	1.33×10 ⁻⁵
hsa05160	hepatitis C	4	1.56×10 ⁻⁵
hsa05164	influenza A	4	2.25×10 ⁻⁵
hsa05134	legionellosis	3	2.76×10 ⁻⁵
hsa05416	viral myocarditis	3	3.23×10 ⁻⁵
hsa05203	viral carcinogenesis	4	4.61×10 ⁻⁵
hsa05168	herpes simplex virus 1 infection	5	8.59×10 ⁻⁵
hsa05215	prostate cancer	3	1.36×10 ⁻⁴
hsa05016	huntington disease	4	1.40×10 ⁻⁴
hsa01522	endocrine resistance	3	1.40×10 ⁻⁴
hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	3	1.67×10 ⁻⁴
hsa04625	C-type lectin receptor signaling pathway	3	1.67×10 ⁻⁴
hsa05206	microRNAs in cancer	4	2.35×10 ⁻⁴
hsa04722	neurotrophin signaling pathway	3	2.50×10 ⁻⁴
hsa05165	human papillomavirus infection	4	3.00×10 ⁻⁴
hsa05010	Alzheimer disease	4	3.14×10 ⁻⁴
hsa04915	estrogen signaling pathway	3	3.87×10 ⁻⁴
hsa05224	breast cancer	3	4.66×10 ⁻⁴
hsa04217	necroptosis	3	5.86×10 ⁻⁴
hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	3	8.56×10 ⁻⁴
hsa05213	endometrial cancer	2	1.79×10 ⁻³
hsa05131	shigellosis	3	1.85×10 ⁻³
hsa04370	VEGF signaling pathway	2	1.85×10 ⁻³
hsa05223	non-small cell lung cancer	2	2.31×10 ⁻³
hsa05120	epithelial cell signaling in helicobacter pylori infection	2	2.59×10 ⁻³
hsa05133	pertussis	2	3.05×10 ⁻³
hsa05212	pancreatic cancer	2	3.05×10 ⁻³
hsa05140	leishmaniasis	2	3.13×10 ⁻³
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	2	3.29×10 ⁻³
hsa05142	chagas disease(American trypanosomiasis)	2	5.43×10 ⁻³
hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	2	5.64×10 ⁻³
hsa04726	serotonergic synapse	2	6.85×10 ⁻³
hsa04071	sphingolipid signaling pathway	2	7.32×10 ⁻³
hsa05418	fluid shear stress and atherosclerosis	2	9.89×10 ⁻³
hsa05012	Parkinson disease	2	1.03×10 ⁻²
hsa05226	gastric cancer	2	1.13×10 ⁻²
hsa04921	oxytocin signaling pathway	2	1.20×10 ⁻²
hsa04141	protein processing in endoplasmic reticulum	2	1.39×10 ⁻²
hsa05202	transcriptional misregulation in cancer	2	1.73×10 ⁻²
hsa04510	focal adhesion	2	1.96×10 ⁻²
hsa05205	proteoglycans in cancer	2	2.06×10 ⁻²
hsa05166	human T-cell leukemia virus 1 infection	2	2.35×10 ⁻²

3 讨论

随着社会不断进步,人们生活节奏逐渐加快,长期不合理的饮食作息规律、精神压力、环境污染等多种原因,导致癌症的发病率逐年升高,严重损害了人们的生命健康。本研究通过网络药理学研究方法,借助多个软件得到多组数据,对威灵仙-天花粉药对治疗癌症的具体机制进行探讨。

经药物-活性成分-疾病-靶点互作网络构建后发现威灵仙-天花粉药对的有效化合物成分有4种,分别为 β -谷固醇、豆甾醇、菠菜甾醇、仙人掌甾醇,对应的交集靶基因共有9个,表明威灵仙-天花粉药对治疗癌症的靶基因数目虽然不多,但治疗作用更具有针对性;交集靶基因主要包括分别为孕激素受体(PGR),前列腺素-过氧化物合酶-2(PTGS2),B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),Bcl2相关X蛋白(Bax),细胞凋亡相关半胱氨酸蛋白酶(Caspase9),JUN原癌基因(JUN),细胞凋亡相关半胱氨酸蛋白酶(Caspase3),细胞凋亡相关半胱氨酸蛋白酶(Caspase8),纤溶酶原激活因子,尿激酶(PLAU)。有研究报道PTGS2是介导前列腺素新合成的关键酶之一,通常由炎性刺激诱导,并在约74%~78%的结直肠癌(CRC)中由肿瘤上皮细胞表达,PTGS2被认为是预防大肠肿瘤化学的理想靶标^[9]。Bax,Bcl-2同属于Bcl2基因家族,二者均参与调控细胞凋亡过程,因此在导致癌症发生的过程中具有明显的作用,Bcl-2高表达时,凋亡指数降低,反之在其低表达或不表达时,凋亡指数反而出现升高的情况,而Bax与Bcl-2情况相反^[10]。Caspase9是编码半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶家族的一个成员,可以通过凋亡小体,细胞色素c和凋亡蛋白酶激活因子1的蛋白复合物进行自身蛋白水解加工和激活,可调控细胞凋亡过程,并且是肿瘤抑制因子^[11]。JUN基因可参与大肠癌(CRC)细胞中USP28(一种蛋白)的激活的KRAS(一种鼠类肉瘤病毒癌基因)介导的转录激活^[12]。Caspase3基因编码半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶,具有裂解和灭活聚(ADP-核糖)聚合酶的作用,参与肿瘤细胞凋亡过程,因此对于抑制癌细胞生长有重要意义;Caspase8编码半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(胱天蛋白酶),该蛋白与凋亡相关因子(Fas)和各种凋亡刺激物诱导的程序性细胞死亡有关^[13]。PLAU基因编码分泌的丝氨酸蛋白酶将纤溶酶原转化为纤溶酶,研究证实下调PLAU表达可抑制大肠癌细胞的增殖和进程^[14]。PGR基因编码的蛋白质介导孕酮的生理作用,研究

表明丛生蛋白过度表达可能会导致子宫内膜癌的发生,丛生蛋白的表达可能受雌激素和孕激素调控^[15]。

通过GO功能富集分析发现威灵仙-天花粉药对治疗癌症主要通过参与半胱氨酸型内肽酶活性与凋亡过程,BH域结合,死亡域结合,死亡受体结合,肿瘤坏死因子受体超家族结合,泛素蛋白连接酶结合,细胞周期蛋白依赖性蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂活性,磷脂酶激活剂活性,cAMP反应元件结合,脂肪酶激活剂活性,HMG框域结合,细胞因子受体结合,R-SMAD结合等生物学过程,说明了中药成分具有多功能性。

通过KEGG通路富集分析后发现,威灵仙-天花粉药对治疗癌症的通路有多种,其中包括各种癌症通路、凋亡通路、以及各种经典信号通路如p53信号通路,IL-17信号通路,TNF信号通路,核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,NOD样受体信号通路,血管内皮生长因子(VEGF)信号通路,Toll样受体信号通路等。通过对多种癌症通路的调控说明了威灵仙-天花粉药对可治疗不同类型的癌症疾病;参与凋亡通路可促使癌症细胞凋亡,抑制癌细胞生长,因此在治疗癌症中有着重要的作用;研究表明p53信号通路能够通过各种细胞应激以调节靶基因的表达,从而诱导细胞周期发生停滞,凋亡,衰老,DNA修复或代谢改变,从而达到抑制肿瘤生长的作用,目前发现,这种基因一旦发生突变,可导致人体发生多种癌症病变,包括遗传性癌症^[16]。IL-17家族的成员(IL-17A,IL-17B,IL-17C,IL-17D,IL-17E和IL-17F)具有免疫调节功能并通过异二聚体受体发出信号,IL-17信号通路能够通过影响细胞的增殖、促进血管的生成及炎性细胞的聚集和活化等多种机制促进癌症的发展^[17]。TNF信号通路参与细胞增殖,分化,凋亡,脂质代谢和凝血,诱导某些肿瘤细胞系的细胞死亡^[18]。NF- κ B在所有细胞类型中都能快速起作用,它是一种初级转录因子,参与对诸如细胞因子和应激的刺激的细胞应答,与癌症的转化、肿瘤细胞增殖、存活、血管生成、肿瘤的侵袭转移和治疗的耐药性有关,并且在调节对感染的免疫应答中起关键作用^[19]。VEGF信号通路通过诱导血管内皮细胞的增殖和迁移,对于生理性或病理性血管生长有着不可替代的作用,该基因在许多已知的癌症中上调,其表达与癌症的阶段和进展相关^[20-24]。NOD样受体信号通路可增强Caspase9介导的生物学过程,即细胞凋亡过程,通过RIPK2(位于8号染

色体的基因)和IKK- γ (一种常见的转录因子)诱导NF- κ B活性,对于肿瘤细胞的增殖有着重要的影响^[25]。Toll样受体可通过诱导细胞凋亡和固有免疫反应对癌症细胞的增殖起到免疫监视作用^[26-29]。据此可推测威灵仙-天花粉药对可能通过诱导癌症细胞凋亡、增强机体固有免疫机能、抑制癌症血管内皮的增殖和迁移、抑制癌症核酸转录等多种机制治疗癌症。

本研究深入探讨了威灵仙-天花粉药对治疗癌症的作用机制,但存在不足的地方,如数据分析尚不够精准,未考虑用药剂量不同可能产生的效果也不同等等,期待未来可通过实验研究进一步验证。

[参考文献]

[1] 《肿瘤预防与治疗》编辑部.《肿瘤预防与治疗》文章荐读:建立我国癌症筛查制度的战略思考[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(7): 628.

[2] 郑佳逸, 辛贵忠, 刘丽芳. 威灵仙中的三萜皂苷类成分及其抗关节炎作用机制的研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2018, 37(5): 39-48.

[3] 付强, 王萍, 杜宇凤, 等. 威灵仙化学成分及其药理活性最新研究进展[J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2018, 37(2): 113-119.

[4] 刘包欣子, 邹玺, 周锦勇, 等. 威灵仙抗肿瘤研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(5): 917-919.

[5] 赵英, 余春粉, 张桂英, 等. 威灵仙总皂苷抗肿瘤作用及其对癌细胞增殖周期的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 1908-1909.

[6] 李格, 孙雨沛, 黄益玲. 天花粉蛋白抗肿瘤作用及其机制的研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(9): 2037-2039.

[7] 许宏亮, 李彦川, 张雅琴, 等. 天花粉主要化学成分研究进展[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(5): 120-123.

[8] 王凡, 邓心燕, 姚铭辉, 等. 天花粉蛋白对子宫癌细胞增殖及凋亡的影响及其机制研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(17): 13-17.

[9] ROBERTA V, DELFINA C, RAFFAELLA A. Evaluation of glycosylated PTGS2 in colorectal cancer for NSAIDs-based adjuvant therapy[J]. Cells, 2020, 9(3): 683.

[10] SADAT H D M, KAMRAN G, NAJMEH R, et al. Rs1016860 of BCL2 3'UTR associates with hsa-miR-629-5p binding potential in breast cancer and gastric cancer in Isfahan population [J]. Gene, 2020, 738: 144457.

[11] ZHOU F, LI Y, HUANG Y S. Upregulation of CASP9

through NF- κ B and its target MiR-1276 contributed to TNF α -promoted apoptosis of cancer cells induced by doxorubicin[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2290

[12] LIUY Q, CHEN X R, CHENG R J. The Jun/miR-22/HuR regulatory axis contributes to tumorigenesis in colorectal cancer[J]. BMC, 2018, 17(1): 11.

[13] TORTORELLI G A, TORRICELLI C, CARRON J. CASP8 (rs3834129) and CASP3 (rs4647601) polymorphisms in oropharynx cancer risk, tumor cell differentiation, and prognosis in a cohort of the Brazilian population[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(6): 6557-6563.

[14] LIN M S, ZHANG Z, GAO M J, et al. MicroRNA-193a-3p suppresses the colorectal cancer cell proliferation and progression through downregulating the PLAU expression [J]. Cancer Manag Res, 2019(11): 5353-5363.

[15] 吴雯君. 子宫内膜癌组织中丛生蛋白的表达及其与雌激素受体、孕激素受体的关系[J]. 中国基层医药, 2019, 26(20): 2479-2482.

[16] 徐文达, 高平, 杨文君. p53信号通路与肿瘤关系的研究进展[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34(9): 971-976.

[17] HURTADO C G, WAN F Y, HOUSSEAU F, et al. Roles for interleukin 17 and adaptive immunity in pathogenesis of colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2018, 155(6): 1706-1715.

[18] VAGNES A, MESSAOUDENE M, STOLL G. TNFR2/BIRC3-TRAF1 signaling pathway as a novel NK cell immune checkpoint in cancer [J]. OncoImmunology, 2018, 7(12): e1386826.

[19] 孙伟东, 张志强, 朴大勋. NF- κ B信号通路抑制结肠炎及炎症相关结肠癌的研究[J]. 医学综述, 2020(8): 1521-1525.

[20] 黄林, 陈江艳. 皮肤鳞癌和基底细胞癌患者组织中VEGF、COX-2及ID-1的表达水平和意义研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(21): 24-29.

[21] 苏改改, 刘红丽, 孙永健, 等. 脂代谢相关基因PPAR γ 2和SCD1与血管内皮生长因子VEGF在肝细胞癌组织的蛋白表达相关性及其临床意义[J]. 河南师范大学学报: 自然科学版, 2020, 48(2): 100-104.

[22] 李逸群, 何莲花, 刘春芳, 等. 风湿祛痛胶囊对VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 119-125.

[23] 张良, 张建伟, 吴海萃. 养精神玉汤治疗反复移植失败肾阴虚证的疗效及对LIF, VEGF, IL-1 β , MCP-1的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 97-102.

- [24] 范雅雯,梁丽嫦,张天奉,等. 复方丹参滴丸通过 miR-200b 调控 VEGF/TGF- β 1 影响糖尿病心肌病大鼠心脏的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17):34-42.
- [25] CHEN Y Y, CHEN M H, HE L M, et al. Nod-like receptors in the development of intestinal inflammation and cancer[J]. J Ganan Med U, 2015, 35(4):497-502.
- [26] 刘德奇,韩慈,张德凯. Toll样受体在肿瘤治疗中的作用机制及应用前景[J]. 肿瘤, 2019, 39(6):508-514.
- [27] 王爱华,何兰娟,朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 Toll样受体 4 及其负性调控因子 IRAK-M 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14):70-76.
- [28] 李国莺,章维志,姜璐,等. 草薢总皂苷对尿酸钠诱导 THP-1 细胞 Toll 样受体/核转录因子- κ B (TLR/NF- κ B) 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5):34-41.
- [29] 陈茂剑,蒋玮,毛岸云,等. 辣椒碱对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7):82-88.
- [责任编辑 顾雪竹]

·书讯·

耳鼻喉头颈外科护理创新模式与服务应用 ——评《耳鼻咽喉头颈外科护理与操作指南》

近几年,我国耳鼻喉头颈外科患者人数逐渐攀升,在对这类患者的护理过程中,医护人员应当提升护理的风险管理意识,采用创新模式与服务以人为本,为患者提供更为全面,质量更高的服务,密切关注患者与医护人员之间的关系。结合《耳鼻咽喉头颈外科护理与操作指南》一书详细掌握患者不同病症的不同护理特点,为患者提供更为全面有效的护理,提升患者的治愈率。

《耳鼻咽喉头颈外科护理与操作指南》一书以循证护理为基础,结合靠前外学科发展的新理念、新技术、新的学术思想,系统的阐述专科疾病护理知识和技术操作规范。全书分为两部分:疾病护理篇和技术操作篇,系统讲述耳、鼻、咽喉、头颈外科的护理规范、操作规范。本书各章节均来自耳鼻喉护理专家执笔,有很大的实用性和指导意义。

耳鼻喉头颈病症能够直接影响到人们的正常生活和工作,如果不能及时得到有效治疗很容易引发其他并发症,对患者的护理服务决定了患者的生命安全。临床护理工作当中存在着直接或间接导致患者遭受二次损害甚至死亡的高危风险,因此在护理中对这类风险进行有效的管理并加以科学的干预能够有效促进患者疾病的治愈,确保患者的生命安全。对耳鼻喉头颈外科患者开展创新服务模式即护理风险管理能够有效提升患者治愈率。《耳鼻咽喉头颈外科护理与操作指南》中指出,在对耳鼻喉头颈外科患者进行创新服务护理时,应当结合患者的具体治疗情况全面检测患者的生命体征变化,观察患者是否存在出血及术后伤口疼痛等现象。患者在治疗完毕后,医护人员应当为患者进行全面健康知识的讲解,确保患者能够深入了解术后健康恢复方案。对患者应当进行术后跌倒的预防,让患者提升其危险意识,同时也要确保患者做好心理准备。在创新服务护理时应当帮助患者将填塞物取出,并将患者亲自护送到病房后,告知患者洗澡注意事项,结合压疮等情况来对患者治疗后的高危因素进行客观综合的评价,以此为基础对患者进行进一步的健康宣教工作,让患者能够清楚定期翻身的重要性,提升患者的依从性,积极配合治疗。如果患者出现压疮情况,医护人员则要根据患者压疮的具体情况来进行评估,及时做好处理工作。对患者的携带管道应当进行详细讲解,让患者明白携带管道的具体作用和注意事项,不同的管道要采用不同颜色进行表示,这样才能够有效降低护理风险的产生。

《耳鼻咽喉头颈外科护理与操作指南》中指出,医护人员应当积极帮助病患认识到护理工作对病症恢复的重要性,这样能够有效确保临床护理品质的全面提升,降低因患者不配合而造成护理失误的情况发生。医护人员可以结合《耳鼻咽喉头颈外科护理与操作指南》及患者的具体临床情况来制定出可行性高的有效护理计划。院方也应当根据《耳鼻咽喉头颈外科护理与操作指南》来对医护人员进行定期培训,让护理人员能够夯实护理知识,对于常见的护理风险类型能够进行有效辨认和细节化处理,对一些规章制度及抢救措施能够更加熟练地掌握,通过考核的形式让护理人员夯实基础知识。护理人员的工作量较大,涉及到的专业工作内容较多,因此对护理人员的要求也非常高。人力资源部门应当配合耳鼻喉头颈外科进行具有灵活性和弹性的排班,这样能够让资深护理人员与新到岗护理人员互相结合,确保无缝隙排班,有效降低临床护理人员的工作量,同时也降低护理风险的发生概率。

在对耳鼻喉头颈外科患者进行临床护理时,除了基础护理以外,开展创新服务模式的护理能够有效规避护理风险,并且能够结合各项临床治疗为后期的护理工作打下良好的基础。采用有效的护理方式来确保患者安全,对患者治愈有着重要意义。护理安全也代表着医院的具体医疗质量,患者以及家属在对临床护理质量方面也有着较高的要求。患者在接受治疗和护理期间内,医护人员应当贯彻护理风险的管理,这样不仅能够降低护理失误的出现,还能够全面提升患者以及家属对护理的满意程度。创新服务模式护理加强护理风险的管理,这样才能够对护理机制进行完善,进而为患者提供更为有效、安全、满意的护理服务,有效缓解患者焦虑、抑郁心理,增加患者治愈率。

通过对《耳鼻咽喉头颈外科护理与操作指南》的阅读,读者不仅可以提高自身临床实践技能及专业素养,还可以成为从事临床护理、教学和护理研究的工作指南。

(作者蔡婷,张银,湖北省肿瘤医院,武汉 430000)