

引用:邓天好,蔡媛,刘珍,易钊旭,赵梁,张振,曾普华,潘敏求. 基于网络药理学研究肝复方治疗肝癌的分子机制[J]. 湖南中医杂志,2021,37(3):154-160.

基于网络药理学研究肝复方治疗肝癌的分子机制

邓天好¹,蔡媛²,刘珍²,易钊旭²,赵梁¹,张振³,曾普华¹,潘敏求¹

(1. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙,410006;

2. 湖南省中医药研究院,湖南长沙,410006;

3. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208)

[摘要] 目的:基于网络药理学方法,探究肝复方有效活性物质治疗肝癌的相关作用靶点及潜在分子机制。方法:通过检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)及国内外文献筛选出肝复方药味中的化合物以及相关靶点蛋白。通过 GeneCards 数据库获取肝癌相关疾病靶点。运用 Cytoscape 3.2.1 软件构建“药物-有效成分-靶点”网络、蛋白相互作用(PPI)网络,并通过网络拓扑分析筛选出核心靶点。最后,通过 DAVID 进行基因本体(GO)和 KEGG 信号通路富集分析。结果:通过口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18 的筛选获得有效成分 104 种,药物对应的靶点 1135 个,肝癌相关靶点 16490 个;甾醇、人参皂苷、β-谷甾醇为主要核心成分;白细胞介素 6(IL-6)、表皮生长因子受体(EGFR)、胱天蛋白酶 3(CASP3)为关键靶点。结论:肝复方治疗肝癌具有多成分、多靶点、多通路的作用特点,其作用机制可能是通过 IL-6、血管内皮生长因子(VEGF)、EGFR、CASP3 等核心靶点来调节,涉及 VEGF、PI3K-Akt 与 p53 等相关信号通路。本研究应用网络药理学预测肝复方治疗肝癌的分子机制,为其临床应用提供了理论依据。

[关键词] 肝癌;肝复方;网络药理学;PPI;GO;分子机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.03.054

Molecular mechanism of Ganfufang in treatment of liver cancer based on network pharmacology

DENG Tianhao¹, CAI Yuan², LIU Zhen², YI Zhaoxu², ZHAO Liang¹, ZHANG Zhen³,
ZENG Puhua¹, PAN Minqiu¹

(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the targets and potential molecular mechanism of the active components of Ganfufang in the treatment of liver cancer based on network pharmacology. Methods: Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology and related articles in China and globally were used to screen out the compounds of the herbal medicines in Ganfufang and related target proteins. The GeneCards database was used to obtain the targets of liver cancer. Cytoscape 3.2.1 was used to construct a “drug-effective constituent-target” network and a protein-protein interaction network, and a network topology analysis was performed to screen out core targets. Finally, Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery was used to perform gene ontology and KEGG pathway enrichment analyses. Results: A total of 104 effective constituents were screened out based on the criteria of oral bioavailability ≥ 30% and drug-likeness ≥ 0.18, with 1135 corresponding targets, and there were 16490 targets associated with liver cancer. Stigmasterol, ginsenoside, and β-si-

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(2017JJ2169,2018JJ3310);湖南省中医药科研计划项目(2021221,201810);湖南省中医药研究院院级项目(201806);全国中医药创新骨干人才项目(国中医药人教函[2019]128号);湖南省“121”高层次人才项目(第2018-03-027);湖南省中医药研究院附属医院医院首届朝阳人才建设项目

第一作者:邓天好,男,副主任医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤

通讯作者:蔡媛,女,助理研究员,研究方向:中药学,E-mail:tcmyuanyuan@163.com

刘珍,女,助理研究员,研究方向:医学文献研究、内科疾病的临床研究,E-mail:601329092@qq.com

tosterol were the core constituents, and interleukin-6 (IL-6), epidermal growth factor receptor (EGFR), and CASP3 were key targets. Conclusion: Ganfufang has the features of multiple constituents, targets, and pathways in the treatment of liver cancer, possibly by regulating the core targets such as IL-6, vascular endothelial growth factor A, EGFR, and CASP3, with the involvement of the VEGF, PI3K-Akt, and p53 signaling pathways. This study predicts the molecular mechanism of Ganfufang in the treatment of liver cancer based on network pharmacology and provides a theoretical basis for clinical application.

[**Keywords**] liver cancer; Ganfufang; network pharmacology; protein-protein interaction; gene ontology; molecular mechanism

肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国高发的恶性肿瘤, 发病率位列第四, 病死率高居第二位^[1]。目前肝癌患者被确诊后大多数为中晚期, 西医在对其治疗上虽取得了一定的成效, 但是越来越多的临床观察显示, 西医治疗 HCC 存在手术预后效果差、复发率高、癌转移率高、生存时间短、耐药性高等弊端。中药复方利用药物相互配伍的减毒增效关系, 遵循“辨证论治”的原则, 根据 HCC 患者病情、病症的不同随症加减, 可明显改善患者临床症状和生存质量并显著延长生存期, 且副作用低, 已成为 HCC 临床治疗的研究热点^[2]。

网络药理学是随着基因组学、蛋白质组学和代谢组学的发展而产生的, 它基于对“成分-靶标-通路-疾病”相互作用网络的理解, 分析并观察药物对复杂疾病网络的干预和影响, 并利用可视化大规模数据集成直观、清晰地观察网络各节点之间的相互作用, 为研究复杂的药物与疾病机制靶标提供了新的平台^[3-4]。通过整合药物作用网络与疾病网络可以快速预测药物的作用靶点及机制, 为系统阐释中药复方多靶点、多通路调控、阐明中药多组物质基础提供全新的思路和途径^[5]。

肝复方为潘敏求教授根据多年临床经验总结出的治疗原发性肝癌的专方, 宗“健脾理气、化痰软坚、清热解毒”之法, 主要由白花蛇舌草、半边莲、半枝莲、陈皮、党参、茯苓、黄芪、三七 8 味药组成。潘老辨证运用本方治疗肝癌, 能缓解临床症状, 保护肝肾功能, 抑制瘤体, 延缓病情恶化, 提高生存质量, 达到增效减毒、带瘤生存的目的, 疗效确切^[6-10]。肝复方可通过多种途径起到抗肿瘤作用, 但目前尚未全面地阐述其作用机制。因此, 本研究借助网络药理学的思路对肝复方类药性成分治疗肝癌作用机制进行初步探讨, 以期对肝复方在临床的广泛应用提供理论支撑。

1 材料与方

1.1 中药化学成分与靶点预测 通过检索中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSp (<http://Lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>), 选取口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-like, DL) ≥ 0.18 筛选复方中药味的活性成分及其成分相关靶点, 在 Uniprot 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 肝癌相关疾病靶点筛选 通过 Gene Cards (<https://www.genecards.org>) 数据库以“hepatocellular carcinoma、liver cancer、hepatic、hepatocellular”为关键词检索 HCC 的疾病作

用靶点, 并删除重复靶点, 得出 HCC 相关疾病靶点基因。

1.3 复方相关疾病靶点筛选分析 采用 Venn Diagram (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 在线工具绘制肝复方活性成分与肝癌相关靶点韦恩图, 并得到交集靶点。

1.4 化合物-靶点网络的构建 将活性成分、相关靶点信息导入 Cytoscape 3.6.1, 构建化合物-靶点网络, 其中节点 (node) 代表化合物、基因、蛋白质等靶点, 节点和节点之间的连接 (Edge) 相互作用, 节点度值 (Degree) 表示网络中和节点连接的路线数。

1.5 PPI 网络构建 本研究通过构建 PPI (<http://www.genome.jp/kegg/>) 网络分析, 将白花蛇舌草、半边莲、半枝莲、陈皮、党参、茯苓、黄芪、三七的化学成分、成分对应的靶点、肝癌相关疾病对应的靶点和交互蛋白对应的靶点连接成“成分-靶点-疾病”网络。利用 Cytoscape 3.6.1 软件将以上网络进行可视化分析, 每个蛋白靶点的度和介数中心度两个拓扑参数通过 CentiScaPe 1.2 进行评估, 选择以上两个拓扑参数值分别满足大于所有点中位数值 2 倍的靶点, 作为肝复方肝癌相关疾病的靶点。

1.6 GO、KEGG 富集分析 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 为大规模的基因或蛋白列表提供系统综合的生物学功能注释信息, 能够筛选出最显著富集的生物学。使用 DAVID 数据库对筛选所得化合物靶点进行 Gene Ontology (GO) 生物学过程和 KEGG 通路分析。

2 结果

2.1 肝复方活性成分筛选 通过 TCMSp 数据库对白花蛇舌草、半边莲、半枝莲、陈皮、党参、茯苓、黄芪、三七共检索到 639 个化合物, 以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 参数的活性成分进行筛选, 筛选后含活性化合物 104 个。其中, Degree 值前 50 的活性成分见表 1。

2.2 疾病靶点预测结果 通过 GeneCards 数据库检索肝癌, 得到 16490 个与 HCC 相关的基因, 利用 Venn Diagram 得到交集靶点 1115 个。

2.3 药材-成分-化合物-疾病-靶标核心网络 如图 1 所示, 共有 3501 个节点, 4498 条边。全方中药共 104 个有效成分, 其中 85 个有效成分与肝复方治疗肝癌机制相关。如图 1 所示, 通过 Degree 大小可预测豆甾醇、人参皂苷、 β -谷甾醇为肝复方治疗肝癌的主要有效成分。

表 1 肝复方 Degree 值前 50 的活性成分

分子 ID	成分名称	OB(%)	DL	度值
MOL001646	2,3-dimethoxy-6-methanthraquinone	34.86	0.26	4
MOL001663	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetra-decahydropicene-4a-carboxylic acid	32.03	0.76	6
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	7
MOL001790	Linarin	39.84	0.71	14
MOL012225	3-[(2S,3R)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-(hydroxymethyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]propyl acetate	73.08	0.54	7
MOL002341	Hesperetin	70.31	0.25	6
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	8
MOL009009	(+)-medioresinol	87.19	0.46	7
MOL000098	quercetin	46.43	0.22	7
MOL002776	Baicalin	40.12	0.75	11
MOL012266	rivularin	37.4	0.21	7
MOL002714	baicalein	33.53	0.21	8
MOL002719	6-Hydroxynaringenin	33.23	0.24	6
MOL002915	Salvigenin	49.07	0.21	6
MOL000351	Rhamnazin	47.35	0.25	7
MOL005190	eriodictyol	71.79	0.38	6
MOL000006	luteolin	36.6	0.25	6
MOL008206	Moslosooflavone	44.6	0.26	8
MOL000098	quercetin	46.43	0.38	7
MOL004328	naringenin	59.89	0.21	9
MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one	47.84	0.31	6
MOL005815	Citromitin	87.9	0.19	8
MOL005828	nobiletin	81.7	0.23	8
MOL002879	Diop	43.59	0.28	4
MOL005321	Frutinine A	65.9	0.34	5
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	6
MOL007059	3-beta-Hydroxymethylenetanshinone	32.16	0.36	4
MOL008393	7-(beta-Xylosyl)cephalomannine_qt	38.33	0.29	14
MOL008406	Spinoside A	39.97	0.24	12
MOL008411	11-Hydroxyrankinidine	40	0.28	6
MOL000273	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.91	0.81	4
MOL000276	7,9(11)-dehydropachymic acid	35.11	0.49	5
MOL000280	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid	31.07	0.82	4
MOL000289	pachymic acid	33.63	0.59	5

续表 1

分子 ID	成分名称	OB(%)	DL	度值
MOL000290	Poricoic acid A	36.61	0.76	5
MOL000291	Poricoic acid B	30.51	0.75	6
MOL000239	Jaranol	50.83	0.29	6
MOL000354	isorhammetin	49.6	0.31	7
MOL000371	3,9-di-O-methylisolin	53.89	0.48	5
MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	47.36	0.67	16
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-beta-D-glucoside	36.76	0.92	10
MOL000387	Bifendate	31	0.67	10
MOL000398	isoflavanone	109.99	0.30	6
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	6
MOL000433	FA	68.78	0.71	13
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.8	0.62	15
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	7
MOL005344	ginsenoside rh2	36.7	0.24	8
MOL007475	ginsenoside f2	36.43	0.25	13
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	7

2.4 PPI 网络 利用 Cytoscape 软件中 Bisogenet 插件,将 2650 个节点和 64053 个边组成的化合物 PPI 与由 6224 个节点和 145789 条边组成的疾病 PPI 相交,得到 1 个由 2200 个节点和 92448 条边组成的网络(见图 2)。Bisogenet 插件对网络中所有点的拓扑参数(度、介度中心度和接近中心度)进行分析,随后,以 Degree 值大于 2 倍中位数(84.3)作为筛选核心靶点的条件,得到 1111 个节点和 49606 条边组成的 PPI 网络,再以 Degree 值大于 1 倍中位数(92.5)为条件得出核心靶点 197 个(见图 2)。将交集靶点提交至 STRING 平台,得到复方靶点数据,再将数据导入 CytoScape,利用 network analyzer 插件进行网络特征分析,以度值的大小反映节点的大小和颜色,以紧密值反映边的粗细和颜色,度值、紧密值大小与节点大小、边的粗细成正比。得出的 PPI 网络见图 3。

2.5 GO、KEGG 富集分析 如图 4 所示,本研究发发现肝复方主要参与的生物学过程包括:DNA 结合转录激活剂活性, RNA 聚合酶 II 特异性(DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific)、DNA 结合转录激活子活性(DNA-binding transcription activator activity)。相关靶点肝癌的功能主要富集在:氧化还原酶活性,作用于 NAD(P)H(ubiquitin protein ligase binding)、泛素蛋白连接酶结合(G protein-coupled serotonin receptor activity)、G 蛋白偶联的神经递质受体活性(heme binding)。主要参与的细胞组分包括:核受体活性(nuclear receptor activity)、配体激活的转录因子活性(ligand-activated transcription factor activity)、类固醇激素受体活性(steroid hormone receptor activity)。如表 2、图 5 所示,肝复方治疗肝癌的主要通路包括 VEGF、PI3K-Akt、p53 等信号通路。

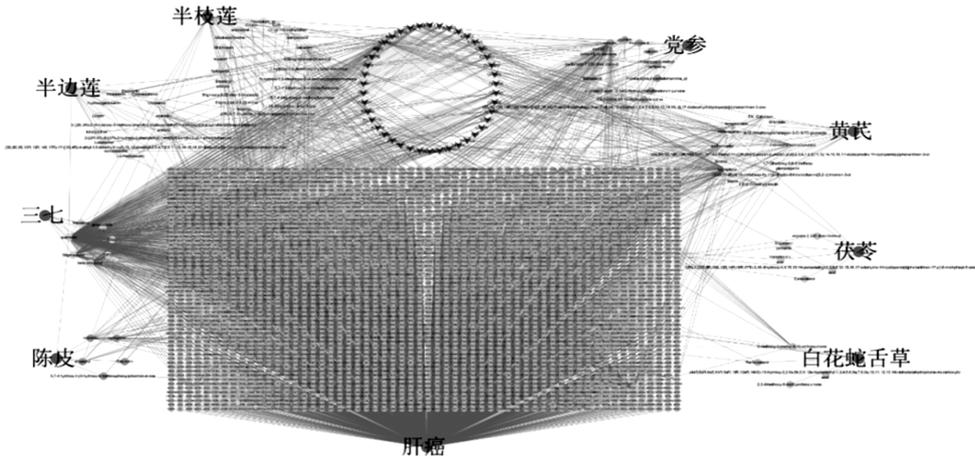


图 1 “中药复方-活性成分-靶点”网络图

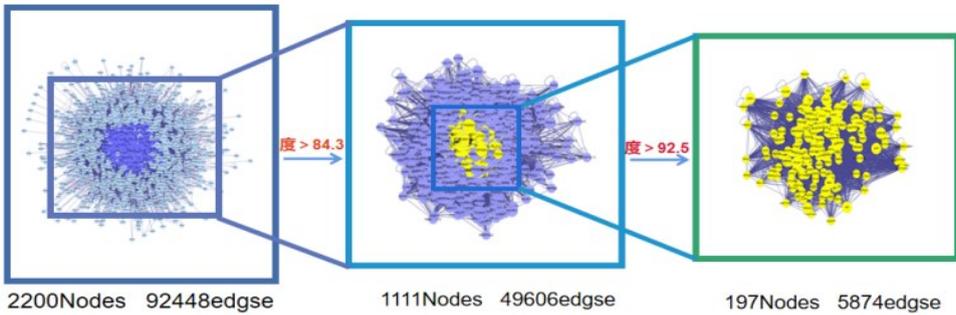


图 2 肝复方-肝癌靶点网络图

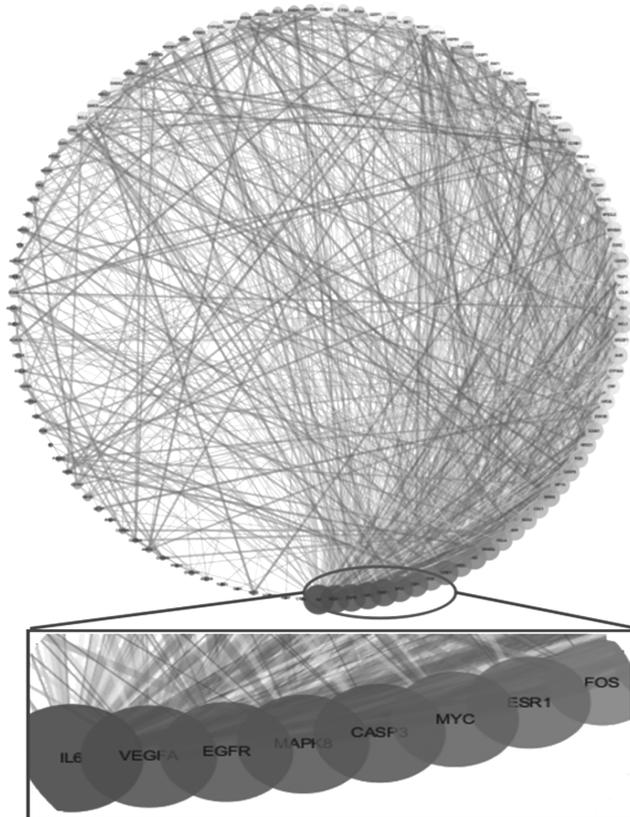


图 3 肝复方-肝癌交集靶点 PPI 网络图

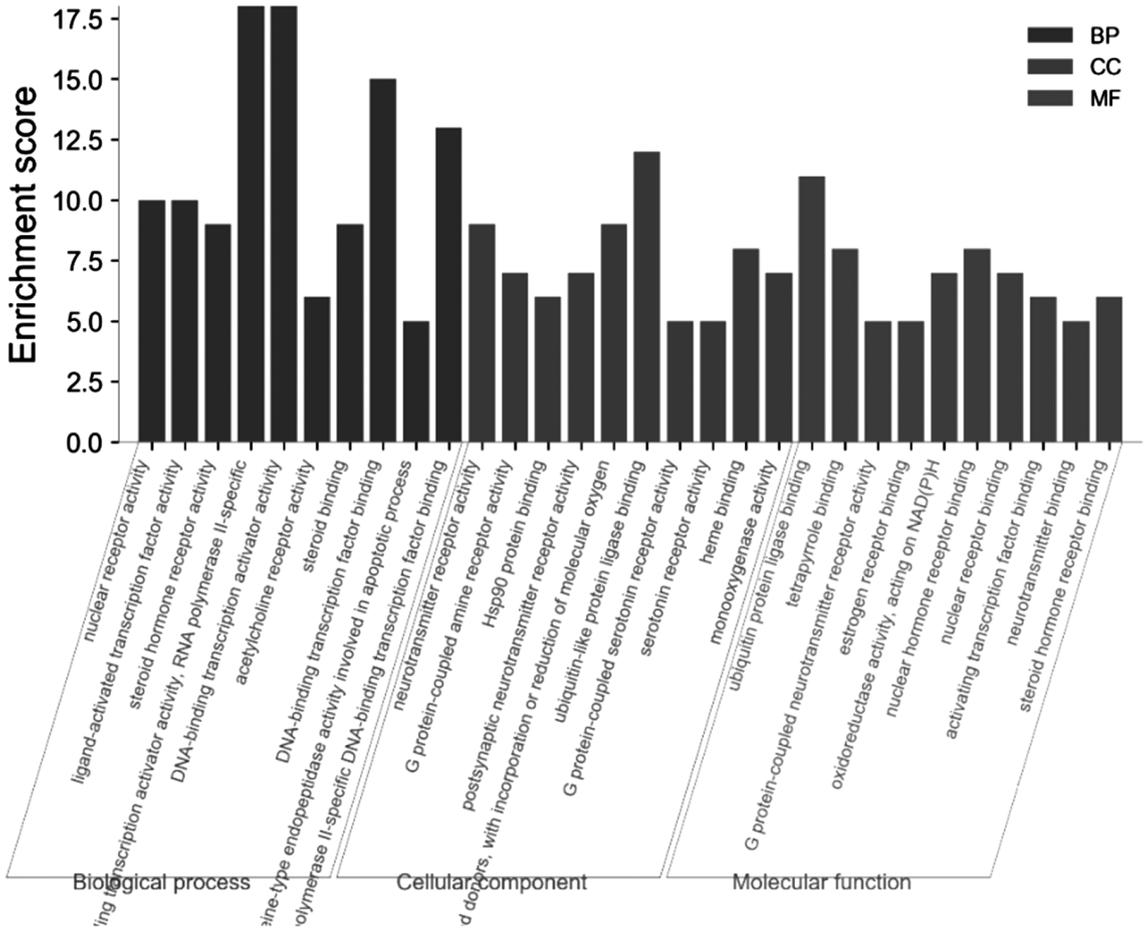


图4 中药复方作用靶点 GO 功能分析

表2 复方作用靶点 KEGG 富集分析

ID	Description	Gene	Ratio	P Value	Count
hsa04210	Apoptosis	16/98	2.79E-08	16	
hsa01524	Platinum drug resistance	11/98	4.59E-07	11	
hsa04115	p53 signaling pathway	11/98	4.59E-07	11	
hsa04215	Apoptosis - multiple species	8/98	5.17E-07	8	
hsa01522	Endocrine resistance	11/98	6.19E-06	11	
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	20/98	8.92E-06	20	
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	11/98	1.31E-05	11	
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	9/98	4.09E-05	9	
hsa04012	ErbB signaling pathway	9/98	6.70E-05	9	
hsa04010	MAPK signaling pathway	16/98	0.000129	16	
hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	8/98	0.000226	8	
hsa04218	Cellular senescence	11/98	0.000245	11	
hsa04110	Cell cycle	9/98	0.000946	9	
hsa04068	FoxO signaling pathway	9/98	0.001285	9	
hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	8/98	0.001285	8	
hsa04370	VEGF signaling pathway	6/98	0.00157	6	
hsa04020	Calcium signaling pathway	11/98	0.00157	11	
hsa04510	Focal adhesion	11/98	0.00157	11	
hsa04071	Sphingolipid signaling pathway	8/98	0.002527	8	

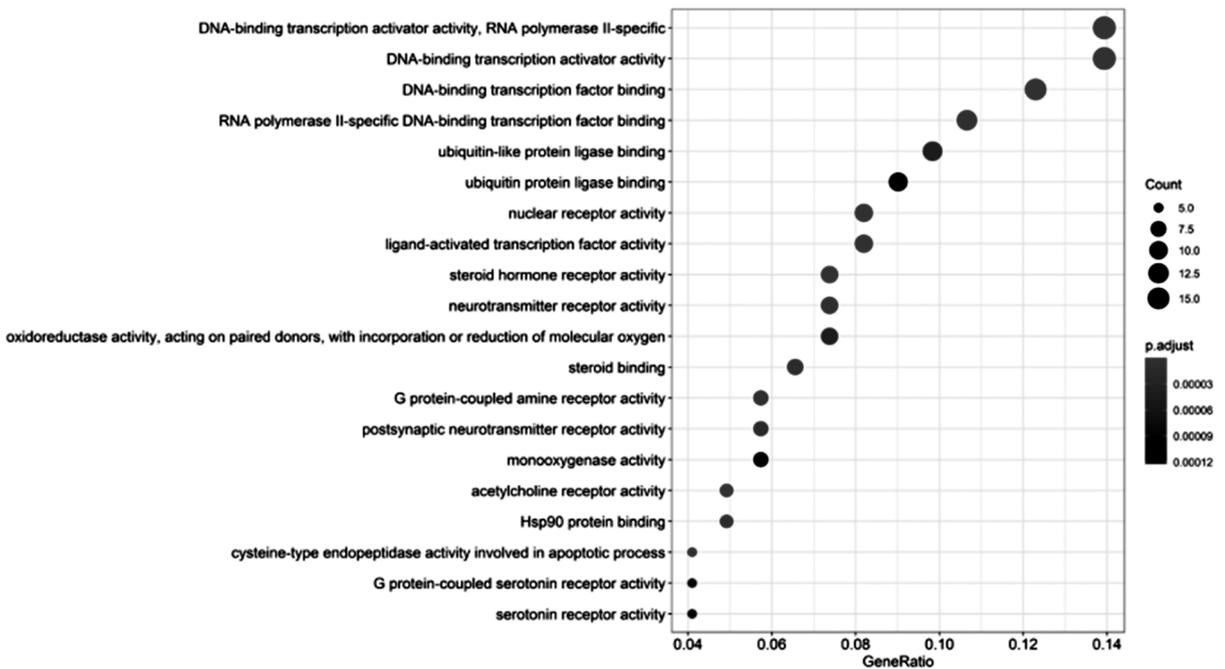


图5 肝复方作用靶点 KEGG 富集分析的前 20 条通路气泡图

3 讨论

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,因其发病率高、治愈率低,素有“癌中之王”之称。我国肝癌新发病率占全球 50% 以上,是名副其实的“肝癌大国”。肝癌早期诊断困难,病情进展快,容易转移与复发,治疗效果不明显,病死率高,严重危害人类的健康^[11]。在临床治疗方面,西医治疗肝癌存在着易产生耐药、影响免疫功能、患者生活质量差、复发率高的弊端。而相对于西医的治疗方案,中医药能够从整体上系统地调控机体抵抗肿瘤的发生发展。潘老认为肝癌的基本病机离不开“瘀、毒、虚”,临证遣方用药多宗“健脾理气、化痰软坚、清热解毒”三法。肝复方为潘老根据多年临床经验总结出的治疗原发性肝癌的专方,具有健脾理气、活血化痰、软坚散结、清热解毒、扶正固本之效,适用于各期肝癌及消化道肿瘤患者。肝复方经临床不断实践、总结、补充,疗效显著,但是关于肝复方的作用机制研究较少。

本研究基于中医学整体观的特点,从网络药理学的角度来研究肝复方的作用机制。通过构建“中药复方-活性成分-靶点”网络,根据 Degree 值的大小预测豆甾醇、人参皂苷、 β -谷甾醇可能为肝复方治疗肝癌的主要成分。经查阅文献发现,柴焯等^[12]通过小鼠体内实验研究表明,豆甾醇可作用于肝癌细胞,观察后发现肝癌细胞的生长被抑制,增加药物的浓度其抑制效果也不断增强。张峰^[13]研究了人参皂苷对二乙基亚硝胺所致大鼠肝癌的影响,实验结果表明人参皂苷可抑制二乙基亚硝胺对大鼠肝细胞的损害,使二乙基亚硝胺所致大鼠肝癌发生率明显降低。林明珠等^[14]发现 β -谷甾醇可通过抑制 H22 荷瘤小鼠肿瘤 IL-6、 $\text{INF}\gamma$ 和 VEGF 的表达,抑制肿瘤的增殖。

本研究通过 PPI 网络构建也筛选预测出了 IL-6、VEGFA、EGFR、CASP3 等 197 个基因可能为肝复方治疗肝癌的核心靶点。通过查阅资料可知 IL-6 是由免疫细胞产生的白介素类细胞因子,它作为炎症反应的重要因子参与肝组织免疫病理和过程,大量产生时会导致组织细胞的严重损伤,从而介导肝癌发生发展的过程^[15]。Kong YG 等^[16]的研究结果提示 IL-6 基因启动区的 SNP 会对 IL-6 的转录产生影响,而且与肝癌、乳腺癌、前列腺癌等多种癌症患者中的 IL-6 水平特征性的升高密切相关。EGFR 是一种表皮生长因子,现已有研究证实人类多种恶性肿瘤组织和肿瘤细胞中,都存在着 EGFR 的表达和功能异常^[17]。Jones TA 等^[18]研究证明,EGFR 可特异性地通过诱导活化 CASP3 发挥促凋亡作用而协同铂类抗肿瘤细胞增殖。通过 KEGG 富集分析结果来看与核心靶点相关的 VEGF 信号通路、PI3K-Akt 和 p53 等信号通路。Napoleone Ferrara 等^[19]研究发现,VEGF 通过与肝癌细胞表面的结合,激活 Akt 激酶的相关信号通路而促进肿瘤细胞的迁移,这均表明对肿瘤细胞的增殖、迁移等生物学效应具有直接的作用。Zou Y 等^[20]研究证明在多种肿瘤干细胞中,PI3K-Akt 信号通路的激活发挥重要作用,抑制 PI3K-Akt 信号的激活可以抑制肿瘤干细胞的自我更新,并减少肿瘤干细胞的比例。Devrim Gozuacik 等^[21]研究证明,p53 基因作为细胞周期检查点、细胞周期阻滞、衰老和凋亡的关键调节因子,是迄今为止被发现最为有效的肿瘤抑制基因。

综上所述,本研究利用网络药理学方法探索肝复方治疗肝癌过程中能发挥治疗作用的主要成分、核心作用靶点、靶点之间的相互作用关系以及它们所涉及分子功能、细胞

组成、生物过程和信号通路。初步推测肝复方治疗肝癌可能是通过复方中豆甾醇、人参皂苷、 β -谷甾醇等关键活性成分,结合 IL-6、VEGFA、EGFR、CASP3 等核心蛋白靶点,通过调控 VEGF、PI3K-Akt 和 p53 等信号通路,体现了中药复方“多成分-多靶点-多通路”的作用特点,为肝复方治疗肝癌药理研究的深入和临床应用的推广提供科学依据。

参考文献

[1] 吕桂帅,陈磊,王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景[J]. 生命科学,2015,27(3):237.

[2] 宋慧娟,乔飞,邵铭. 中医药治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(1):174.

[3] 陶嘉磊,汪受传,陈彦臻,等. 中药复方网络药理学研究述评[J]. 中华中医药杂志,2019,34(9):3903-3907.

[4] 韩彦琪. 基于网络药理学的疏风解毒胶囊抗炎和免疫调节作用机制研究[J]. 中草药,2019,50(15):3555-3562.

[5] 周文霞,王同兴,程肖蕊,等. 网络药理学研究中的网络分析技术[J]. 国际药学研究杂志,2016,12(3):399-409.

[6] 潘博. 潘敏求主任医师治疗肝癌经验[J]. 湖南中医杂志,2011,27(3):46-48.

[7] 潘敏求,黎月恒. 中药肝复方与放疗、化疗对比治疗中晚期原发性肝癌 112 例[J]. 北京中医,1987(3):35-36.

[8] 曹文,潘博,潘敏求. 肝复方治疗肝癌存活 6 年 1 例报告[J]. 湖南中医杂志,2013,29(3):86-87.

[9] 宋琳,陈孟溪. 放射性 125I 粒子植入联合肝复方治疗原发性肝癌 30 例[J]. 江西中医药,2013,44(4):41-42.

[10] 潘敏求,黎月恒,杨晓慧,等. 肝复方对小鼠免疫功能的影响[J]. 湖南中医杂志,1992(3):46-47.

[11] 程红岩. 肝癌介入治疗的现状与展望[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(1):3-8.

[12] 柴焯,张振芳,尹萍,等. 白花蛇舌草不同活性成分抑制肿瘤细胞 CT-26 增殖的效果[J]. 武警后勤学院学报:医学版,2016,25(5):350-355.

[13] 张峰. 人参皂甙对肝癌介入前后 VEGF、AFP 的影响[J]. 山东医药,2007,47(13):39-40.

[14] 林明珠,赵岩,蔡恩博,等. β -谷甾醇对 H(22) 荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用[J]. 中国公共卫生,2017,33(12):1797-1800.

[15] HIROTAKE T, KOJI F, AZUSA M, et al. Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment[J]. Cancer Research,2018,78(17):5011-5022.

[16] KONG YG, CUI M, CHEN SM, et al. LncRNA-LINC00460 facilitates nasopharyngeal carcinoma tumorigenesis through sponging miR-149-5p to up-regulate IL6[J]. Gene,2018(639):77-84.

[17] SIGISMUND S, AVANZATO D, LANZETTI L. Emerging functions of the EGFR in cancer[J]. Molecular Oncology,2018,12(1):3-20.

[18] JONES TA, KLEYWEGT GJ. CASP3 comparative modeling evaluation[J]. Proteins Structure Function & Bioinformatics,2015,37(S3):30-46.

[19] NAPOLEONE FERRARA, HANS - PETER GERBER, JENNIFER LECOUTER. The biology of VEGF and its receptors. [J]. Nature Medicine,2003,9(6):669-676.

[20] ZOU Y, LEI W, SU S, et al. Chlamydia trachomatis plasmid-encoded protein Pgp3 inhibits apoptosis via the PI3K - AKT - mediated MDM2-p53 axis[J]. Molecular and Cellular Biochemistry,2019,452:167-176.

[21] DEVRIM GOZUACIK, ADI KIMCHI. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism[J]. Oncogene,2004,23(16):2891-2906.

(收稿日期:2020-06-27)

在中医药发展中彰显治未病特色(二)

既病防变就是病后防其变,例如防止疾病表里传变、脏腑传变、六经传变等,中医治疗理念中所讲的“实则泻其子,虚则补其母”的治疗方法正是既病防变的体现。瘥后防复就是疾病刚刚好转,人体的正气虚弱,如若不固护机体,则邪气趁机再次入侵,导致虚后受邪,这当然也属于治未病的范畴,因为此时身体虽处于无病状态但同时也是最易感受邪气的时期,故也应结合治未病的相应理论。结合这三种治未病的观点,其实就是朱震亨《丹溪心法》中讲的“已病而不治,所以为医家之法;未病而先治,所以明摄生之理”。

中医治未病思想的未来发展动向 中医的立身基础在于实践,治未病的基础也在于实践,几千年前这种超前的医学思想已经被广泛地应用在养生保健、诊疗康复等各个领域,针对治未病应用的挖掘前人已经做了不少工作。有学者认为,将中医治未病的概念融入医养结合的养老模式中是推动预防保健、医疗服务、健康养老等健康服务业融合发展,搭建起城镇居民全方位生命周期的“大健康”服务体系,是承接经济社会发展新常态和卫生健康改革发展新状况的需要。养生保健产业是如今的朝阳产业,不仅市场需求大而且发展形势也是一片大好,治未病的学术思想可以与这一系列产业结合,尤其是与养老产业结合,形成医养双补的良好发展态势。也有学者对将中医治未病纳入国家基本公共卫生服务做出了一系列论断,认为这为治未病思想的未来发展又开辟了一条新的发展道路,中医治未病的学术思想将不仅仅可以与相应产业结合,更是可以服务于国家基本公共卫生。

通过对中医治未病思想的历史源流、基本概念、未来展望进行分析探讨,我们可以得知中医治未病思想历史悠久,其“未病先防、既病防变、瘥后防复”的超前学术理念彰显了它与现代医学迥异的学术特色。展望未来其发展状况,更是前景大好,既可与医养模式相结合,又可不断发展与国家政策相适应。但值得注意的是,治未病思想与现代医学仍有较大差距,许多理念方面孰对孰错仍存在一部分争论。因此我们要求同存异,在进行学习与认识的过程当中要避免偏激的学习方式。(http://www.cntcm.com.cn/2020-10/19/content_81685.htm)