

本文引用:谢婷,李杰,胡金辉,杨争.基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗乳腺癌的用药规律及作用机制[J].湖南中医药大学学报,2022,42(1):144-152.

# 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗 乳腺癌的用药规律及作用机制

谢婷<sup>1</sup>,李杰<sup>1\*</sup>,胡金辉<sup>2\*</sup>,杨争<sup>2</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

**[摘要]** **目的** 探讨中医药防治乳腺癌的用药规律及作用机制。**方法** 以《肿瘤良方大全》《肿瘤方剂大辞典》《中医肿瘤学》《乳腺癌与乳腺增生》《药典临床用药中药成方制剂》文献为数据来源,运用中医传承辅助平台(V2.5)挖掘中药治疗乳腺癌的用药规律及核心处方,并利用网络药理学方法分析其核心处方的潜在作用机制。**结果** 最终纳入297首中药方剂,挖掘出10组核心药物配伍及5首新处方,高频药物有茯苓、黄芪、柴胡、白术、甘草、白芍、夏枯草、当归、郁金、白花蛇舌草等,药物归经以肝经和脾经为主,性味以甘温居多,以“柴胡-郁金-夏枯草-炒枳壳-橘核”为首的核心处方主要通过调控Rap1、Hippo、MAPK、Toll样受体等信号通路抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,发挥抗肿瘤作用。**结论** 乳腺癌的中医药治疗以调节肝脾为主,辨其标本虚实,重用甘温以补虚,解毒散结以治标。其核心处方通过多通路、多成分、多靶点来调控乳腺癌的发生发展。

**[关键词]** 乳腺癌;数据挖掘;中医传承辅助平台;网络药理学;用药规律;作用机制

**[中图分类号]** R273

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.01.027

## Drug rule and mechanism of Chinese medicine in treating breast cancer based on data mining and network pharmacology

XIE Ting<sup>1</sup>, LI Jie<sup>1\*</sup>, HU Jinhui<sup>2\*</sup>, YANG Zheng<sup>2</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the drug rule and potential mechanism of Chinese medicine in the prevention and treatment of breast cancer (BC). **Methods** The literature of *Tumor Prescriptions*, *Tumor Prescriptions Dictionary*, *Traditional Chinese Medicine Oncology*, *Breast Cancer and Breast Hyperplasia and Prescription Preparation of Traditional Chinese Medicine for Clinical Use in Pharmacopoeia* were used as data sources, the traditional Chinese medicine inheritance assistance platform (V2.5) was used to explore the medication rules and core prescriptions of traditional Chinese medicine in BC treatment, and the potential mechanism of the core prescriptions was analyzed by network pharmacology method. **Results** A total of 297 prescriptions were screened out, involving 10 core drug combinations and 5 new prescriptions. The high frequency drugs included Fuling (Poria), Huangqi (Astragalus Radix), Chaihu (Bupleurum Radix), Baizhu (Atractylodes Macrocephalae Rhizoma), Gancao (Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma), Baishao (Paeoniae Radix Alba), Xiakucao (Prunella Spica), Danggui (Angelicae Sinensis Radix), Yujin (Curcuma Radix), Baihuasheshecao (Hedyotis Diffusa), etc. The main channels of drugs were liver meridian and spleen meridian, and their drug property and taste were sweet and warm. The core prescriptions led by "Chaihu (Bupleurum Radix)-Yujin (Curcuma Radix)-Xiakucao (Prunella Spica)-Chaozhiqiao (Aurantii Fructus)-Juhe (Citri Reticulatae Semen)" mainly inhibit the proliferation, invasion and migration of tumor cells by regulating Rap1, Hippo, MAPK, Toll-like receptor and other signaling pathways, thus playing an anti-tumor role. **Conclusion** The treatment of

**[收稿日期]** 2021-06-25

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81673963);湖南省自然科学基金项目(2020JJ4464);湖南省教育厅科研计划重点项目(20A373);湖南省卫计委科研计划重点项目(20200751);湖南省科技厅科研计划重点项目(2021ZK4108);湖南中医药大学校级科研重点项目(2020XJJ002)。

**[第一作者]** 谢婷,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治乳腺疾病。

**[通信作者]** \*胡金辉,女,教授,主任医师,E-mail: hujinhui173@163.com;李杰,男,博士研究生导师,教授,E-mail: 317768870@qq.com。

BC with traditional Chinese medicine is mainly based on regulating liver and kidney, distinguishing the deficiency and excess of the root cause and symptoms, using sweet and warm to supplement the deficiency, detoxifying and dispersing the knot to treat symptoms. Its core prescription regulates the occurrence and development of BC through multi-pathway, multi-component and multi-target.

[**Keywords**] breast cancer; data mining; traditional Chinese medicine inheritance assistance platform; network pharmacology; medication rule; mechanism of action

乳腺癌(breast cancer, BC)是发生在乳腺导管上皮或乳腺小叶的恶性肿瘤,是女性最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,发病率占女性恶性肿瘤的第1位<sup>[2]</sup>,近十几年来,我国BC的发病率呈逐年上升的趋势,每年约有三十余万女性被诊断BC<sup>[3]</sup>。BC的西医治疗手段主要有手术治疗、放化疗、内分泌治疗、靶向生物治疗,随着这些治疗方法的规范,BC的病死率在逐步下降<sup>[4]</sup>。西医对症治疗BC虽然降低了患者病死率,但治疗结束后常存在复发与转移,且治疗过程中存在一系列的不良反应,患者常难以耐受,严重影响患者的生活质量及治疗的依从性。研究显示,中医药治疗在疾病的癌前期预防、急性期的增效减毒、慢性期的巩固维持上发挥重要的作用,它可以改善患者的体质,提高患者的生活质量,对患者手术、放化疗具有增效减毒的效果,可预防肿瘤的复发转移,有效延长患者的生存周期<sup>[5]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

检索《肿瘤良方大全》《肿瘤方剂大辞典》《中医肿瘤学》《乳腺癌与乳腺增生》《药典临床用药中药成方制剂》<sup>[6-10]</sup>治疗BC的方剂。

### 1.2 纳入标准<sup>[11]</sup>

(1)主治、功效明确,用于治疗BC的中药方剂;(2)方剂组成完整,有明确的药物组成,用量信息明确;(3)方剂用法为内服。

### 1.3 排除标准<sup>[11]</sup>

(1)组成重复的方剂;(2)方剂组成不完整(有方无药、缺少用量信息、药物组成不明确等);(3)方剂中有不明确的药物者;(4)食疗方。

### 1.4 中药名称规范化处理

中药名称参照全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》<sup>[12]</sup>和《中华人民共和国药典》(2020年版)<sup>[13]</sup>对方剂中出现的中药名称进行规范化处理;同一种药物不同部位视为不同中药,如莲子和莲子心,视作2种药;同一种药物的不同炮制品,

功效差异较大者,统计时按不同药物进行统计。

### 1.5 数据库的建立与数据分析

1.5.1 数据库的建立 将符合标准的方剂进行中药名称规范后,录入“中医传承辅助平台(V2.5)”中的方剂管理模块,建立数据库,采取一人录入,双人审核的制度,对录入的数据进行逐个核对,以确保数据挖掘的准确性。

1.5.2 数据分析 采用频次统计、关联规则、熵聚类算法等数据挖掘方法,通过“中医传承辅助平台(V2.5)”,对药物的使用频次、性味、归经及组方规律进行聚类分析,得到潜在的核心药物组合,并在此基础上挖掘出新处方。

### 1.6 基于网络药理学分析核心新处方治疗BC的作用机制

1.6.1 核心药物活性成分筛选及靶点预测 (1)利用TCMSP<sup>[14]</sup>数据库,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 、药物类药性(drug-like properties, DL)  $\geq 0.18$ 为条件<sup>[15]</sup>,筛选核心新处方药物中较高活性的化合物;(2)通过PubChem<sup>[16]</sup>数据库收集各有效成分的SDF结构式;(3)通过SwissTargetPrediction<sup>[17]</sup>数据库,将有效成分导入数据库,获取核心处方药物的潜在靶点。

1.6.2 疾病靶点库建立 利用GeneCards<sup>[18]</sup>数据库,以“breast cancer”作为关键词进行检索,获得数据库中信用度较高(score  $\geq 30$ )的BC疾病相关靶点,建立疾病靶点数据库。

1.6.3 共同靶点筛选及蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建 将上述获得的药物靶点与疾病靶点进行相互映射,运用Cytoscape(3.7.2)软件构建“核心药物-有效成分-BC疾病”靶点网络,进行可视化分析。将“药物-疾病”共同靶点导入STRING<sup>[19]</sup>数据库,获取靶点PPI信息并导入Cytoscape(3.7.2)软件,绘制网络。

1.6.4 GO及KEGG通路富集分析 应用WebGestalt<sup>[20]</sup>数据库对PPI网络中涉及的关键基因进行GO分析和KEGG通路富集分析,筛选出差异显著的生物过程

(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)及 KEGG 通路,并对结果进行可视化呈现。

## 2 结果

### 2.1 用药频次统计

共有 297 首方剂符合筛选条件,涉及 382 味中药,用药频次 $\geq 35$ 的中药有 26 味,见表 1。排在前十位的分别是:茯苓、黄芪、柴胡、白术、甘草、白芍、夏枯草、当归、郁金、白花蛇舌草。其中,茯苓使用频次最高,在 297 首处方中,出现 97 次。

表 1 常用药物使用频次统计(频次 $\geq 35$ )

序号	中药名称	频次/次	序号	中药名称	频次/次
1	茯苓	97	14	党参	56
2	黄芪	91	15	半枝莲	56
3	柴胡	85	16	薏苡仁	55
4	白术	82	17	橘核	51
5	甘草	80	18	熟地黄	47
6	白芍	79	19	陈皮	43
7	夏枯草	76	20	川芎	42
8	当归	72	21	山药	40
9	郁金	71	22	生地黄	40
10	白花蛇舌草	68	23	山慈姑	39
11	炒枳壳	67	24	浙贝母	38
12	灵芝	63	25	山茱萸	36
13	蒲公英	59	26	半夏	35

### 2.2 药物性味归经分析

对治疗 BC 的 382 味药物的性味归经进行统计分析,见表 2。在四气中,药物以温性药物为主,为

1931 次,占 40.49%,其次为平性药(1530 次)和寒性药(1099 次),分别占 32.08%和 23.04%;在五味中,以甘味药物最多,为 3188 次,占 42.86%,其次为苦味药(2014 次)和辛味药(1650 次),分别占 27.08%和 22.18%;在归经中,药物主要入肝、脾、肺经,占比分别为 16.55%、14.45%、13.53%。

### 2.3 组方规律分析

2.3.1 基于关联规则的组方规律分析 基于关联规则对药物的常用组合进行频数统计,根据对不同参数提取数据结果的预读,当设置支持度个数为 40,设置置信度为 0.9 时,频次 $>40$ 的药物组合有共有 25 对,主要集中在茯苓、黄芪、柴胡、白术、甘草、白芍、夏枯草、当归、郁金等药物之间,见表 3。在分析药物组合的关联规则时,设置置信度 $>0.930$ ,得到 15 条关联规则。见表 4。

2.3.2 基于“熵聚类”组方规律分析 根据收集的处方数量,基于复杂系统熵层次聚类方法,通过对不同参数提取数据结果的预读,设置惩罚度为 2,设置相关度为 6,进行聚类分析,得到潜在的核心药物组合,见表 5。按照相关度与惩罚度约束,在核心药物组合的基础上,演化出 5 首潜在新方,见表 6。将新方采用网络化展示,见图 1。

### 2.4 基于网络药理学的作用机制研究

2.4.1 药物活性成分 在获得的核心药物组合及新方组合中,柴胡、郁金、夏枯草、炒枳壳 4 味药在用药频次统计中出现频次最高,因此,将此 4 味药作为核心药物配伍进行网络药理学探讨。通过 TCMSP 共收集柴胡-郁金-夏枯草-炒枳壳配伍组化合物 648 个,其中柴胡 349 个、郁金 222 个、夏枯草 60 个、炒

表 2 治疗 BC 处方中药物性味归经频次的分布

分项	性味归经	频次/次	频率/%	分项	性味归经	频次/次	频率/%
四气	温	1931	40.49	归经	肝	1957	16.55
	平	1530	32.08		脾	1709	14.45
	寒	1099	23.04		肺	1600	13.53
	凉	162	3.40		胃	1564	13.23
	热	47	0.99		心	1444	12.21
五味	甘	3188	42.86		肾	1225	10.36
	苦	2014	27.08		小肠	718	6.07
	辛	1650	22.18		大肠	650	5.50
	酸	326	4.38		胆	481	4.07
	咸	152	2.04		膀胱	351	2.97
	涩	108	1.45		三焦	115	0.97
					心包	12	0.10

表3 基于关联规则的常用药物组合频次(频次&gt;40)

序号	药物组合	频次/次	序号	药物组合	频次/次
1	茯苓-黄芪	83	14	茯苓-白芍	47
2	茯苓-柴胡	74	15	郁金-茯苓	46
3	黄芪-柴胡	63	16	甘草-白术	46
4	黄芪-白术	61	17	茯苓-柴胡-甘草	45
5	茯苓-甘草	58	18	白芍-白术	44
6	黄芪-甘草	58	19	茯苓-柴胡-白术	42
7	白芍-黄芪	57	20	甘草-当归	41
8	茯苓-白术	56	21	郁金-白芍	41
9	茯苓-黄芪-柴胡	55	22	茯苓-夏枯草	41
10	柴胡-甘草	53	23	黄芪-郁金	41
11	茯苓-黄芪-甘草	49	24	柴胡-当归	40
12	白术-柴胡	48	25	白芍-夏枯草	40
13	黄芪-当归	48			

表4 药物组合关联规则分析结果(置信度&gt;0.930)

序号	规则	置信度
1	黄芪,柴胡,白术,甘草 → 茯苓	0.996
2	黄芪,甘草,白芍 → 茯苓	0.971
3	黄芪,白芍,甘草 → 茯苓	0.968
4	白术,黄芪,白芍 → 茯苓	0.965
5	白术,白芍,柴胡 → 茯苓	0.963
6	黄芪,白芍 → 茯苓	0.959
7	黄芪,白芍,柴胡,白术 → 茯苓	0.957
8	黄芪,甘草,白术 → 茯苓	0.952
9	茯苓,甘草,白芍 → 黄芪	0.933

表5 治疗 BC 处方中的核心药物组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	木香-远志-黄连	6	远志-黄连-石菖蒲
2	熟地黄-山茱萸-泽泻	7	独活-菟丝子-补骨脂-枸杞子-没药-杜仲
3	橘核-炒枳壳-夏枯草	8	柴胡-郁金-夏枯草
4	法半夏-瓜蒌皮-黄连	9	法半夏-枳实-黄连-石菖蒲
5	知母-当归-山药	10	当归-泽泻-山药

表6 治疗 BC 的新方组合

序号	新方组合
1	木香-远志-黄连-石菖蒲
2	熟地黄-山茱萸-泽泻-独活-菟丝子-补骨脂-枸杞子-没药-杜仲
3	橘核-炒枳壳-夏枯草-柴胡-郁金
4	法半夏-瓜蒌皮-黄连-枳实-石菖蒲
5	知母-当归-山药-泽泻

枳壳 17 个。筛选出符合条件的活性化合物 35 个,其中柴胡 17 个、郁金 15 个、夏枯草 11 个、炒枳壳 5 个,将其作为候选化合物,结果见表 7。

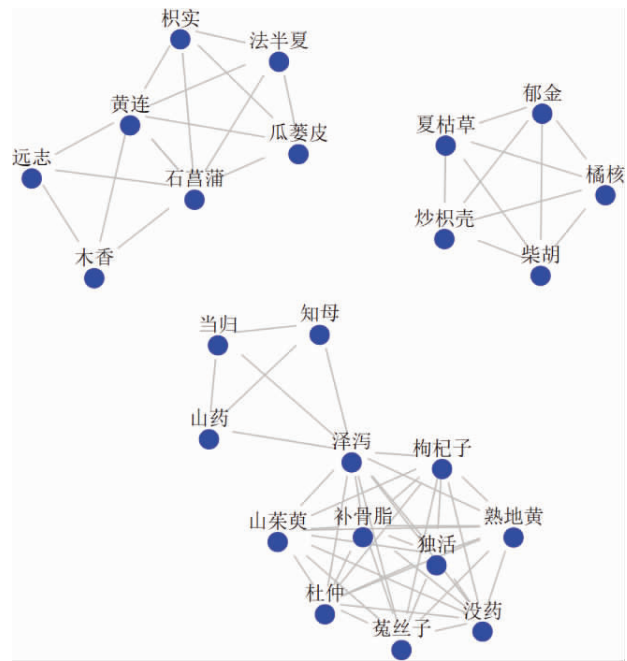


图1 治疗 BC 新方组合网络图

2.4.2 药物作用靶点 剔除无化学结构及无靶点化合物 (MOL004598、MOL004609、MOL004628、MOL004702、MOL004718、MOL006772、MOL004241、MOL004260、MOL004263、MOL004309、MOL004316), 得到配伍组候选化合物共 1997 个靶点, 其中柴胡 706 个、郁金 344 个、夏枯草 701 个、炒枳壳 246 个。通过 GeneCards 数据库, 以“breast cancer”为关键词, 提取数据库中信度较高 (score  $\geq 30$ ) 的相关基因靶点, 收集并筛选到 BC 靶点 357 个基因靶点。取交集后获得配伍组候选化合物与 BC 的共同靶点共 57 个, 韦恩图见图 2。

2.4.3 “药物-疾病”共同靶点 PPI 网络 共同靶点 PPI 网络见图 3。根据 Degree 值设定节点大小。Degree 值越大, 节点越大。该网络图中共有 57 个靶点, 包含 57 个节点、717 条边, 表明配伍组可能通过多个靶点在防治 BC 中发挥作用。

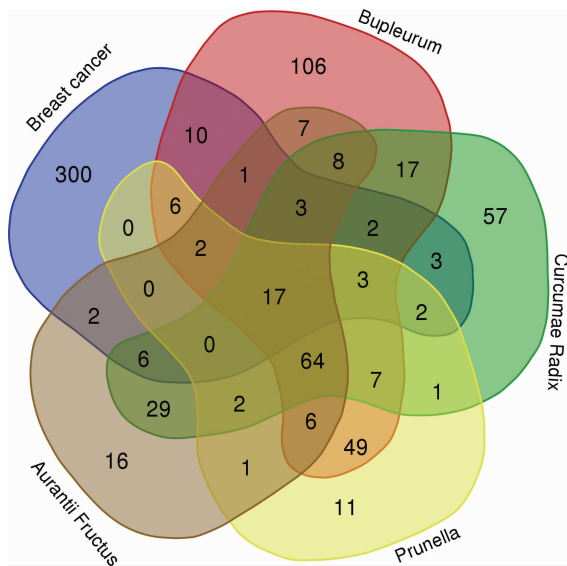
2.4.4 GO 和 KEGG 富集分析 共富集 320 个 BP, 结合 FDR、ratio 与 P 值结果权重分析, 并绘制火山图 (图 4A), 主要富集于促进细胞运动、上皮细胞增殖、抑制有丝分裂细胞周期、肽基丝氨酸修饰、DNA 结合转录因子活性与胶原代谢过程的调节等。

共富集 3 个 CC, 结合 FDR、ratio 与 P 值结果权重分析, 并绘制火山图 (图 4B), 主要富集于膜区、受体复合物、转移酶复合物、转移含磷基团等。

共富集 43 个 MF, 结合 FDR、ratio 与 P 值结果权重分析, 并绘制火山图 (图 4C), 主要富集于蛋白

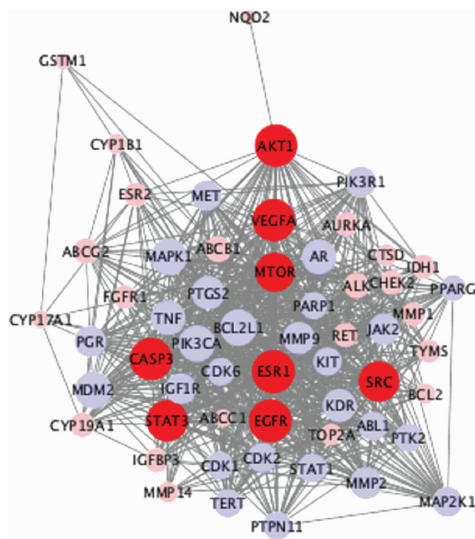
表 7 候选化合物基本信息

归属药物	MOL ID	化合物名称	OB/%	BBB	DL	
柴胡	MOL001645	linoleyl acetate	42.10	1.08	0.20	
	MOL002776	baicalin	40.12	-1.74	0.75	
	MOL000449	stigmasterol	43.83	1.00	0.76	
	MOL000354	isorhamnetin	49.60	-0.54	0.31	
	MOL000422	kaempferol	41.88	-0.55	0.24	
	MOL004598	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	31.97	0.08	0.59	
	MOL004609	areapillin	48.96	-0.29	0.41	
	MOL013187	cubebin	57.13	-0.41	0.64	
	MOL004624	longikaurin A	47.72	0.09	0.53	
	MOL004628	octalupine	47.82	0.30	0.28	
	MOL004644	sainfuran	79.91	0.23	0.23	
	MOL004648	troxerutin	31.60	-0.38	0.28	
	MOL004653	(+)-Anomalin	46.06	0.00	0.66	
	MOL004702	saikosaponin c qt	30.50	-0.85	0.63	
	MOL004718	$\alpha$ -spinasterol	42.98	0.79	0.76	
	MOL000490	petunidin	30.05	-0.64	0.31	
	MOL000098	quercetin	46.43	-0.77	0.28	
	郁金	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.99	0.75
		MOL000359	sitosterol	36.91	0.87	0.75
		MOL004241	curcolactone	51.51	-0.57	0.20
MOL004244		(4aR,5R,8R,8aR)-5,8-dihydroxy-3,5,8a-trimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4aH-benzofuran-4-one	59.52	-0.16	0.20	
MOL004253		curcumenolactone C	39.70	-0.43	0.19	
MOL004260		(E)-1,7-diphenyl-3-hydroxy-1-hepten-5-one	64.66	0.28	0.18	
MOL004263		(E)-5-hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-heptene	46.90	0.21	0.19	
MOL004291		oxycurcumenol	67.06	0.93	0.18	
MOL004305		zedoalactone A	111.43	-0.55	0.19	
MOL004306		zedoalactone B	103.59	-0.42	0.22	
MOL004309		zedoalactone E	85.16	-0.28	0.19	
MOL004311		zedoarolide A	87.97	-1.06	0.30	
MOL004313		zedoarolide B	135.56	-0.78	0.21	
MOL004316		1,7-diphenyl-3-acetoxy-6(E)-hepten	48.47	0.99	0.22	
MOL004328		naringenin	59.29	-0.37	0.21	
夏枯草		MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.99	0.75
		MOL000422	kaempferol	41.88	-0.55	0.24
		MOL004355	spinasterol	42.98	1.04	0.76
		MOL000449	stigmasterol	43.83	1	0.76
		MOL004798	delphinidin	40.63	-0.81	0.28
	MOL000006	luteolin	36.16	-0.84	0.25	
	MOL006767	vulgaxanthin-I	56.14	-2.19	0.26	
	MOL006772	poriferasterol monoglucoside qt	43.83	0.93	0.76	
	MOL006774	stigmast-7-enol	37.42	1.04	0.75	
	MOL000737	morin	46.23	-0.77	0.27	
炒枳壳	MOL000098	quercetin	46.43	-0.77	0.28	
	MOL013381	marmin	38.23	-0.46	0.31	
	mol002341	hesperetin	70.31	-0.25	0.27	
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.99	0.75	
	MOL004328	naringenin	59.29	-0.37	0.21	
	MOL005828	nobiletin	61.67	-0.08	0.52	



注: Breast cancer 乳腺癌; Bupleurum 柴胡; Curcumae Radix 郁金; Prunella 夏枯草; Aurantii Fructus 炒枳壳

图2 候选化合物与BC靶点韦恩图



注: 根据 Degree 值设定节点大小, Degree 值越大, 节点越大;  $1 \leq \text{Degree} < 20$  为粉红色,  $20 \leq \text{Degree} < 40$  为淡紫色,  $40 \leq \text{Degree} < 47$  为红色

图3 “药物-疾病”靶点 PPI 网络图

酪氨酸激酶活性、磷脂酰肌醇二磷酸激酶活性、磷酸酶结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白 C 端结合、辅因子跨膜转运蛋白活性等。

KEGG 共富集 94 个信号通路, 结合 FDR、ratio 与  $P$  值结果权重分析, 并绘制火山图(图 4D), 主要富集于 Rap1 信号通路、Hippo 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路等。

### 3 讨论

中医学里虽无“BC”这一病名, 但根据其临床症状, 可将 BC 归属于“乳岩”“乳石痈”等范畴, 《说文

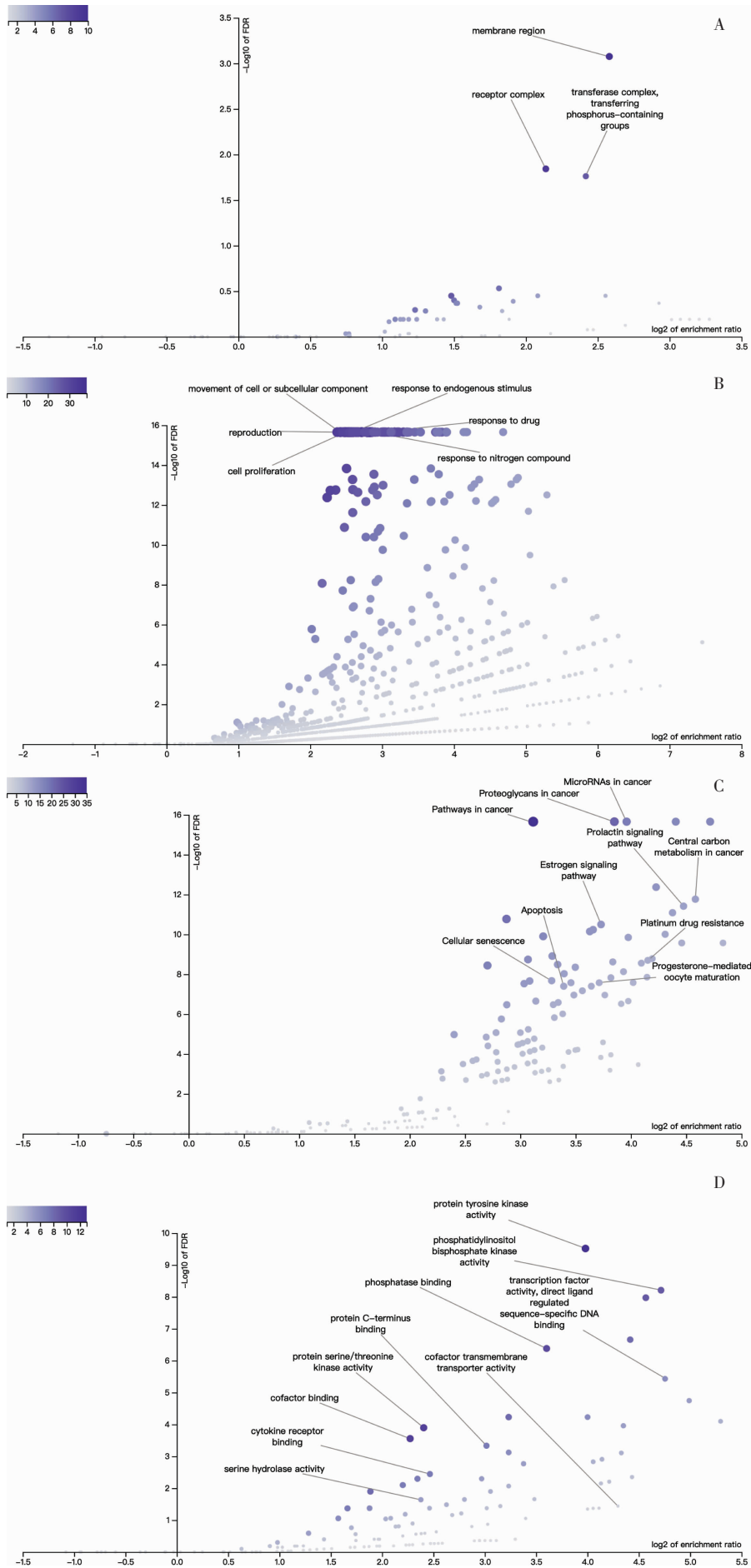
解字》中亦提到, “癌”是由“岩”字化生而来。中医学对 BC 这一疾病的认识始于晋·葛洪《肘后备急方》<sup>[1]</sup>, 至明清时期才建立起较成熟的理论体系。总结历代的中医文献, 医家多认为正气亏虚是 BC 发病的内在基础, 肝气郁滞、阳气亏虚、痰瘀毒聚是 BC 的主要病因病机, 总的治疗原则为扶正祛邪, 再依具体情况采用疏肝解郁、清热解毒、活血化瘀、化痰散结等治法。

#### 3.1 用药规律及思路探讨

《素问遗篇·刺法论》言: “正气存内, 邪不可干”, 中医学认为正气亏虚是 BC 发病的内在基础, 情志内伤是 BC 发病的重要因素, 肝气郁滞贯穿该疾病的发生发展过程。正气虚损, 肝失疏泄, 气机失常, 脾肾亏虚, 先后天失养, 内生痰浊、血瘀蕴结成毒于乳房, 日久形成乳岩。《金匱要略·卷上·藏府经络先后病脉证一》言: “上工治未病……见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”。张锡纯在《医学衷中参西录》中指出“欲治肝者, 原当升脾降胃, 培养中宫”。本研究中, 归经统计分析表明, 排名前 6 位依次为肝、脾、肺、胃、心、肾经。高频使用的药物有茯苓、黄芪、柴胡、白术、甘草、白芍、当归、郁金等, 柴胡、白芍、郁金疏肝行气, 茯苓、黄芪、白术益气健脾, 当归活血养血。肝藏血而主疏泄, 肝气条达则气血流通, 心情舒畅。脾主血主运化为气血生化之源, 脾气健运, 可化生气血养五脏。脾的运化有赖于肝的疏泄, 脾气健旺则生血有源, 肝血充足, 则肝有所藏, 肝得所养, 则能正常疏泄。二者相辅相成, 使人体阴阳并调, 乳络通畅。

#### 3.2 作用机制研究

中医药可通过多成分、多途径、多靶点整体调节的方式治疗 BC, 具有副作用小、机体耐受好等优势<sup>[21]</sup>。本研究基于中医传承辅助平台对收集到的中医药治疗 BC 的方剂进行分析, 获得 10 组核心药物组合及 5 首新方组合。在 5 首新处方中, 新方 3 橘核、炒枳壳、夏枯草、柴胡、郁金 5 味药物组合配伍在用药频次统计中出现的频次最高, 且该核心药物组整体以疏肝解郁为主, 肝郁是 BC 病变的基础, 肝气郁结贯穿 BC 发生发展的整个病程, 故选取该配伍组来探索其治疗 BC 的作用机制。在筛选橘核的有效化学成分时, 因不满足“口服生物利用度(OB)  $\geq 30\%$ 、药物类药性(DL)  $\geq 0.18$ ”<sup>[14]</sup>这一条件被剔除, 因此,



注:A.BP-GO 富集分析;B.CC-GO 富集分析;C.MF-GO 富集分析;D.KEGG 富集分析

图 4 GO、KEGG 富集分析火山图

将柴胡、郁金、夏枯草、炒枳壳 4 味中药作为研究对象进行网络药理学作用机制的探讨。柴胡性味苦、辛,具有免疫调节、抗抑郁、抗肿瘤等药理作用<sup>[22]</sup>,柴胡皂苷 D 是柴胡的主要活性成分,对多种肿瘤细胞具有广泛的抑制作用,其主要通过阻滞肿瘤细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,诱导肿瘤细胞凋亡等多种途径发挥抗肿瘤作用<sup>[23]</sup>。郁金性味辛、苦、寒,其有效成分  $\delta$ -榄香烯不仅能够针对多种癌症标志物发挥抗肿瘤作用,还能通过多种机制起到抑制肿瘤转移、提高机体免疫力等作用<sup>[24]</sup>。夏枯草性味苦、辛、寒,其抗肿瘤主要活性成分三萜类化合物能减少肿瘤组织内血管生成,可通过雌激素受体、细胞特异性周期蛋白、表皮生长因子受体等靶点及相关通路抑制肿瘤细胞转移<sup>[25-26]</sup>。炒枳壳性味苦、辛、酸,其成分川陈皮素对多种肿瘤细胞有抑制其增殖、迁移和侵袭的作用<sup>[27]</sup>,并且能增强抗癌药物抗肿瘤效果<sup>[28]</sup>。

对于此 4 味药物作为中药配伍组共同使用的作用机制尚不明确,因此,本研究继续运用网络药理学手段,通过 KEGG 通路富集分析,得知该 4 味药物作为核心药物组合治疗 BC 可能主要通过 Rap1 信号通路、Hippo 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路等。肿瘤的发生是一个多基因参与、多步骤发生的过程。现代研究发现,BC 的发生与患者体内信号通路的异常密切相关,调控信号通路是控制肿瘤发生发展的重要作用基础<sup>[29]</sup>。Hippo 信号通路是一条由一系列蛋白激酶和转录因子组成的激酶链<sup>[30]</sup>,它直接或间接调控肿瘤转移和侵袭相关靶基因的表达,促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[31]</sup>。在许多类型的肿瘤中,Hippo 通路往往失调,并与肿瘤的恶性进展密切相关,被认为是恶性肿瘤的潜在治疗靶点<sup>[32]</sup>。MAPK 是细胞内广泛存在的丝/苏氨酸蛋白激酶,它通过亚族中激酶的活化或失活调节细胞内的生物反应,参与调控细胞的增殖、凋亡、自噬、炎症反应等相关基因及蛋白的表达<sup>[33]</sup>。Toll 样受体是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,是先天免疫系统的重要组成部分,它与炎症级联反应密切相关,可营造炎症微环境促进肿瘤形成<sup>[34]</sup>,参与肿瘤的不同发展阶段<sup>[35]</sup>。Rap1 属于 Ras 家族的小分子量 GTPase,包括 Rap1a、Rap1b 两种亚型,它可通过多种信号转

导途径被激活,在恶性表型的许多方面发挥重要作用<sup>[36-37]</sup>。因此,该 4 味药物治疗 BC 可能是通过调控 Rap1 信号通路、Hippo 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路等共同发挥作用。

## 4 结论

本研究基于中医传承辅助平台(V2.5),对《肿瘤良方大全》《肿瘤方剂大辞典》《中医肿瘤学》等文献中的方剂进行探索、分析,初步归纳总结中医药治疗 BC 的遣方用药规律,对 BC 病-方-药之间的内在联系进行了有益探索,基于核心处方运用网络药理学分析处方可能的作用机制。BC 的中医药治疗应从肝脾肾三脏调节,辨其标本虚实,重用甘温以补虚,解毒散结以治标。其核心处方对 BC 的作用机制主要通过调控多通路、多成分、多靶点来实现。但因处方数量及数据分析软件的局限性,研究难免有失偏颇,对于研究结果仍需配合进一步的临床实践以及药效验证,以期为中医药治疗 BC 提供依据和方法。

## 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [J]. International Journal of Cancer, 2021,22(9): e391-e399.
- [3] JIANG X Y, TANG H J, CHEN T H. Epidemiology of gynecologic cancers in China [J]. Journal of Gynecologic Oncology, 2018, 29(1): 1-7.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(8):770-856.
- [5] 陈秋叶,卢雯平.卢雯平基于孙桂芝学术思想治疗乳腺癌思路探讨[J].天津中医药大学学报,2021,40(1):27-30.
- [6] 刘 华,曾柏荣,何清湖.肿瘤良方大全[M].山西:山西科学技术出版社,2006.
- [7] 赵建成,谢继增,杨建宇.肿瘤方剂大辞典[Z].北京:中医古籍出版社,2009.
- [8] 周岱翰.中医肿瘤学[M].北京:中国中医药出版社,2011.
- [9] 刘鹏照,刘晓雁.乳腺癌与乳腺增生[M].北京:中国中医药出版社,2012.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知-中药饮片卷:2015年版分辑名:中药饮片卷[M].北京:中国医药科技出版社,2015.



- [11] 董青,董雪燕,李忠,等.基于中医古籍探索乳腺癌认知源流[J].北京中医药,2019,38(4):355-359.
- [12] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2017.
- [13] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [14] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *Journal of Cheminformatics*, 2014, 6: 13.
- [15] TIAN S, LI Y Y, WANG J M, et al. ADME evaluation in drug discovery. 9. prediction of oral bioavailability in humans based on molecular properties and structural fingerprints[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2011, 8(3): 841-851.
- [16] KIM S, CHEN J, CHENG T J, et al. PubChem 2019 update: Improved access to chemical data[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1): 1102-1109.
- [17] GFELLER D, MICHELIN O, ZOETE V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules[J]. *Bioinformatics*, 2013, 29(23): 3073-3079.
- [18] FISHLEVICH S, NUDEL R, RAPPAPORT N, et al. GeneHancer: genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards[J]. *The Journal of Biological Databases and Curation*, 2017, 1(1):1-17.
- [19] 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 Research*, 2019, 47 (D1): D607-D613.
- [20] LIAO Y X, WANG J, JAEHNIG E J, et al. WebGestalt 2019: Gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs [J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(W1): 199-205.
- [21] 雷巧灵,侯旭灿,贾聪敏,等.基于实体语法系统研究中药治疗乳腺癌的分子调控网络[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(4):587-595.
- [22] 颜美玲,杨柳,侯阿娇,等.柴胡化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2018,35(5):103-109.
- [23] 程海霞,段清珍.柴胡皂苷D抗肿瘤作用机制研究进展[J].山西中医,2021,37(2):57-60.
- [24] 王乔宇,赵志刚.榄香烯抗肿瘤作用机制研究进展[J].药学进展,2020,44(7):546-551.
- [25] 李亚梅,彭壮,徐佳,等.夏枯草抗乳腺癌成分-靶点-通路的网络药理学研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(8):1021-1027.
- [26] 林艳,闫庆梓,李亚梅,等.夏枯草抗乳腺癌最佳组分筛选及其作用机制研究[J].中草药,2019,50(21):5298-5306.
- [27] 韦金红,韦金双,吴炜邦,等.川陈皮素抗肿瘤机制研究进展[J].中国医院药学杂志,2019,39(11):1211-1216.
- [28] 马于然.川陈皮素增强抗癌药物抗肿瘤效果及机理研究[D].江门:五邑大学,2020.
- [29] 王鹏波,代云云,董涵,等.中医药干预乳腺癌治疗的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(7):235-243.
- [30] 刘金武,张慧,马宁宁,等.Hippo信号通路及相关疾病的研究进展[J].兰州大学学报(医学版),2020,46(1):58-62.
- [31] LI H L, LI Q Y, JIN M J, et al. A review: Hippo signaling pathway promotes tumor invasion and metastasis by regulating target gene expression[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2021, 147(6): 1569-1585.
- [32] SONG J, GAO Q L, WU B W, et al. Discovery of tertiary amide derivatives incorporating benzothiazole moiety as anti-gastric cancer agents in vitro via inhibiting tubulin polymerization and activating the Hippo signaling pathway[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 203: 112618.
- [33] 柴冬亚,袁佳琪,周轶平.MAPK信号通路影响肿瘤多药耐药的研究进展[J].中国新药杂志,2019,28(8):948-953.
- [34] 石喆,任珊,戴文斌.TLRs/NF- $\kappa$ B信号通路与乳腺癌发病机制的研究进展[J].中国医学创新,2021,18(17):179-184.
- [35] MISHRA V, PATHAK C. Human Toll-Like Receptor 4 (hTLR4): Structural and functional dynamics in cancer[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 122: 425-451.
- [36] JAŚKIEWICZ A, PAJAK B, ORZECZOWSKI A. The many faces of Rap1 GTPase[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(10): 2848.
- [37] PARRI M, CHIARUGI P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2010, 8: 23.

(本文编辑 苏维)