

本文引用:杨伟丽,王贤文,李里,王斐,李思鑫,朱镇华. 田道法教授治疗放疗后气阴亏虚型鼻咽癌的组方用药策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(6): 974-980.

## 田道法教授治疗放疗后气阴亏虚型 鼻咽癌的组方用药策略

杨伟丽<sup>1</sup>,王贤文<sup>1</sup>,李里<sup>1</sup>,王斐<sup>2</sup>,李思鑫<sup>2</sup>,朱镇华<sup>1\*</sup>

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

**[摘要] 目的** 利用中医传承辅助系统及网络药理学方法,获取田道法教授治疗放疗后气阴亏虚型鼻咽癌中医药防治方剂,分析其作用机制,为放疗后气阴亏虚型鼻咽癌的中医药防治提供理论依据。**方法** 采用数据挖掘、网络药理学等多学科交叉方法,对放疗后气阴亏虚型鼻咽癌的中医药防治策略进行探讨。整合中医传承辅助平台V3.0、中药系统药理学数据库与分析平台、中药综合数据库、PubChem、Swiss Target Prediction、GeneCards、STRING等多数据库资源,对放疗后气阴亏虚型鼻咽癌疾病靶点/中药靶点进行筛选,从蛋白质-蛋白质相互作用网络、基因本体及京都基因与基因组百科全书富集的角度,对中医传承辅助系统数据挖掘获取的气阴亏虚型鼻咽癌基础方的作用机制进行探讨。**结果** 纳入田道法教授治疗放疗后气阴亏虚型鼻咽癌中医药防治方剂74首;得到气阴亏虚型鼻咽癌基础方,由黄芪、黄连、白芍、天花粉、锁阳、川芎、瓜蒌皮、射干、皂角刺、茯苓、盐补骨脂、炒苍耳子12味中药组成;获得鼻咽癌防治靶点291个,如MET、PIK3CA、EGFR、CTNBN1、BRAF、ERBB2;防治靶点富集于172条信号通路,主要与PI3K-Akt、MAPK、HIF-1等信号通路相关。**结论** 田道法教授治疗放疗后气阴亏虚型鼻咽癌以益气补阴、扶正祛邪为核心,可能通过介导PI3K-Akt、MAPK、HIF-1等信号通路发挥作用。

**[关键词]** 名老中医;鼻咽癌;基因表达综合数据库;中医传承辅助系统;中医药;网络药理学

**[中图分类号]**R273,R276.1 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.06.016

### Professor TIAN Daofa's prescription and medication strategy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma with Qi and Yin deficiency after radiotherapy

YANG Weili<sup>1</sup>, WANG Xianwen<sup>1</sup>, LI Li<sup>1</sup>, WANG Fei<sup>2</sup>, LI Sixin<sup>2</sup>, ZHU Zhenhua<sup>1\*</sup>

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

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

**[Abstract] Objective** To obtain professor TIAN Daofa's traditional Chinese medicine prevention and treatment prescriptions for nasopharyngeal carcinoma with Qi and Yin deficiency after radiotherapy, and analyze the action mechanism, so as to provide a theoretical basis for the traditional Chinese medicine prevention and treatment of nasopharyngeal carcinoma with Qi and Yin deficiency after radiotherapy by using the traditional Chinese medicine inheritance auxiliary system and network pharmacology methods. **Methods** The interdisciplinary methods of data mining and network pharmacology was used to explore the prevention and treatment strategy of Qi and Yin deficiency nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. Multiple database resources such as traditional Chinese medicine inheritance auxiliary platform v 3.0, traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, traditional Chinese medicines integrated database, PubChem, Swiss Target Prediction, GeneCards, STRING were

**[收稿日期]**2022-01-09

**[基金项目]**国家自然科学基金面上项目(81973914,81373699);湖南省科技厅创新型省份建设专项科普专题(2021ZK4105);湖南省自然科学基金(2020JJ4486);中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室开放基金(2018YGC03);湖南中医药大学教学改革项目(JG063);湖南省中医药管理局中医医院医疗质量控制中心五官科建设项目(湘中医药函(2019)103号)。

**[第一作者]**杨伟丽,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中医药防治慢性耳鼻喉疾病。

**[通信作者]\***朱镇华,男,博士研究生导师,主任医师,E-mail:zhenhua787@163.com。

integrated to screen the disease targets/traditional Chinese medicine targets of nasopharyngeal carcinoma with Qi and Yin deficiency. From the perspective of protein-protein interaction network, gene ontology and enrichment of Kyoto encyclopedia of genes and genomes to explore the mechanism of the basic formula of Qi and Yin deficiency nasopharyngeal carcinoma obtained by data mining of traditional Chinese medicine inheritance auxiliary system. **Results** A total of 74 prevention and treatment prescriptions for nasopharyngeal carcinoma with Qi and Yin deficiency after radiotherapy were treated by professor TIAN Daofa. The basic prescription for nasopharyngeal carcinoma with Qi and Yin deficiency was obtained, which was composed of 12 traditional Chinese medicines: Huangqi (Astragali Radix), Huanglian (Coptidis Rhizoma), Baishao (Paeoniae Radix Alba), Tianhuafen (Trichosanthis Radix), Suoyang (Cynomorii Herba), Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma), Gualoupi (Trichosanthis Pericarpium), Shegan (Belamcandae Rhizoma), Zaojiaoci (Gleditsiae Spina), Fuling (Poria), Yanbuguzhi (Psoraleae Fructus), Chaocang'erzi (Xanthii Fructus). A total of 291 nasopharyngeal carcinoma prevention and treatment targets were obtained, such as MET, PIK3CA, EGFR, CTNNB1, BRAF and ERBB2. The prevention and treatment targets were enriched in 172 signaling pathways, mainly related to PI3K-Akt, MAPK, HIF-1 and other signaling pathways. **Conclusion** Professor TIAN Daofa's treatment of nasopharyngeal carcinoma with Qi and Yin deficiency after radiotherapy focuses on replenishing Qi and Yin and strengthening the body resistance to eliminate pathogenic factors, which may play a role through mediating PI3K-Akt, MAPK, HIF-1 and other signaling pathways.

[**Keywords**] famous veteran teran doctors of traditional Chinese medicine; nasopharyngeal carcinoma; comprehensive database of gene expression; traditional Chinese medicine inheritance auxiliary system; traditional Chinese medicine; network pharmacology

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是具有地域色彩的头颈部恶性肿瘤,在东亚及东南亚地区高发<sup>[1]</sup>。我国国内发病率高的地区以广东、广西、湖南、福建等南方地区为主,其发病原因主要与环境、EB病毒感染、遗传等因素有关<sup>[2]</sup>。NPC临床治疗上以放疗、化疗为主<sup>[3]</sup>,结合靶向药物治疗、免疫治疗、手术以及中医药治疗。田道法教授师从陶正德教授,是全国名老中医药专家学术经验传承工作室指导老师,湖南省名中医,享受国务院政府特殊津贴,在NPC基础研究及临床防治、康复方面研究专、精、深,接诊NPC患者始终以“气虚染毒”学说为理论依据<sup>[4]</sup>,临床疗效令人满意。随着时代发展及科技进步,利用计算机使用中医传承辅助平台<sup>[5]</sup>及基因数据库,对2020年3月至2021年9月田道法教授治疗放疗后气阴亏虚型NPC方剂进行整理,探讨其中医药组方规律及放疗后气阴亏虚型NPC潜在靶点进行系统分析,为后续深入研究及临床药物提供理论及实践依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 方剂组方规律及基础方探讨

选取湖南中医药大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科田道法教授门诊处方,采用中医传承辅助平台系统中数据挖掘功能,以分析其用药规律。

方剂筛选:(1)由湖南中医药大学第一附属医院信息科选取2020年3月至2021年9月田道法教授门诊诊断为“NPC治疗后”“NPC放疗后”的病人中

药处方。(2)中医辨证为“气阴亏虚”证。(3)排除资料不完整、无明确药物组成及药物不全的处方。

录入及分析:采用中医传承辅助平台(V3.0)录入上述方剂,参照《中华人民共和国药典》<sup>[6]</sup>对中药名进行归一化处理,由两人审核以确保录入数据的准确性。采用“数据-方剂”分析功能对方剂药物频次及组方规律进行统计分析,并筛选出放疗后气阴亏虚型NPC的中医药新基础方剂,为放疗后气阴亏虚型NPC防治的基础方。

### 1.2 气阴亏虚型NPC基础方中药潜在靶点筛选

基于中医传承辅助平台频次统计、关联分析及熵层次聚类分析,同时结合新方剂中各中药功效主治及治法,筛选出黄芪、黄连、白芍、天花粉、锁阳、川芎、瓜蒌皮、射干、皂角刺、茯苓、补骨脂、苍耳子12味中药作为防治气阴亏虚型NPC的基础方。

放疗后气阴亏虚型NPC基础方的有效成分收集:(1)利用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)<sup>[7]</sup>(<https://tcmsp-e.com/>)及中药综合数据库(traditional Chinese medicines integrated database, TCMID)<sup>[8]</sup>(<http://bidd.group/TCMID/>),以人体药代动力学参数中口服生物利用度 $\geq 30\%$ ;药物类药性 $\geq 0.18$ 为条件<sup>[9]</sup>,获取放疗后气阴亏虚型NPC基础方黄芪、黄连、白芍、天花粉、锁阳、川芎、瓜蒌皮、射干、皂角刺、茯苓、盐补骨脂、炒苍耳子12味中药的有效成分。(2)通过Pub Chem数据库<sup>[10]</sup>(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)收

集各有效成分的结构式或简化分子线性输入规范 (simplified molecular linear input specification, SMILES)。(3) 将有效组分结构式或 SMILES 导入 Swiss Target Prediction 数据库<sup>[11]</sup>(<http://www.swisstargetprediction.ch/index.php>), 将所有中药成分的潜在靶点收集获取, 并通过 Excel 去除重复值保留唯一值, 得到 12 味中药的潜在药物靶点。

### 1.3 NPC 疾病靶点筛选

通过 GeneCards 数据库<sup>[12]</sup>(<https://www.genecards.org/>), 以“nasopharyngeal carcinoma”为检索词, 获得 NPC 疾病的相关靶点。

取材料与方法 1.2 中所有中药成分的潜在靶点 (以下简称中药靶点) 与 NPC 疾病靶点交集, 获取 NPC 中医药防治靶点 (以下简称防治靶点), 并绘制韦恩图。

### 1.4 NPC 中医药防治靶点蛋白质-蛋白质相互作用网络 (protein-protein interaction, PPI) 的构建

将防治靶点导入 STRING 数据库<sup>[13]</sup>(<https://cn.string-db.org/>), 设定中度可信度 (即得分  $\geq 0.4$  分), 获取 PPI。采用 Cytoscape 3.8.1 软件对 PPI 进行可视化, 并进行度值 (Degree)、网络中心性 (Betweenness)、接近中心性 (Closeness) 算法拓扑分析聚焦 PPI。

### 1.5 基因本体 (gene ontology, GO) 富集分析和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析

采用 R 语言 clusterProfiler<sup>[14]</sup>、org.Hs.eg.db 包对防治靶点进行 GO、KEGG 富集分析, 根据 *P* 值排序情况, 可视化前 10 位生物进程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 及 KEGG 富集分析结果, 绘制气泡图。

## 2 结果

### 2.1 放疗后气阴亏虚型 NPC 方剂组方规律及基础方探讨

**2.1.1 中药频次统计结果** 本研究纳入 74 首方剂, 含中药 119 味, 采用“频次统计”方法, 得到频次  $\geq 48$  次的中药共 12 味。详见表 1。

**2.1.2 NPC 组方规律关联分析结果** 采用关联规则分析法对 NPC 组分中药使用频次进行分析, 关联分析网络的支持度为 25, 置信度 0.7, 获取常用中药药组共 634 组, 其中有 30 组频次  $\geq 42$  次, 并绘制关联分析网络图。详见表 2、图 1。

表 1 NPC 中药方剂中使用的高频次中药

序号	中药名	频次/次	序号	中药名	频次/次
1	黄芪	72	7	瓜蒌皮	50
2	黄连	63	8	射干	50
3	白芍	62	9	皂角刺	50
4	天花粉	56	10	茯苓	49
5	锁阳	53	11	补骨脂	48
6	川芎	52	12	苍耳子	48

表 2 NPC 中药方剂中使用的高频次药组

序号	中药名	频次/次	序号	中药名	频次/次
1	黄芪、黄连	62	16	黄芪、补骨脂	45
2	黄芪、白芍	58	17	黄芪、苍耳子	44
3	黄芪、天花粉	51	18	黄连、瓜蒌皮	44
4	黄连、白芍	51	19	黄连、天花粉	44
5	黄芪、黄连、白芍	50	20	白芍、川芎	44
6	黄芪、川芎	50	21	黄连、川芎	44
7	黄芪、锁阳	49	22	黄芪、山慈菇	44
8	黄芪、射干	48	23	黄芪、黄连、瓜蒌皮	43
9	黄芪、瓜蒌皮	48	24	黄连、补骨脂	43
10	黄芪、茯苓	48	25	黄芪、黄连、天花粉	43
11	白芍、天花粉	51	26	黄芪、黄连、补骨脂	43
12	黄芪、皂角刺	46	27	黄芪、黄连、天花粉	43
13	黄连、射干	46	28	瓜蒌皮、皂角刺	43
14	黄芪、黄连、射干	46	29	黄芪、瓜蒌皮、皂角刺	42
15	黄芪、白芍、天花粉	45	30	黄芪、白芍、川芎	42

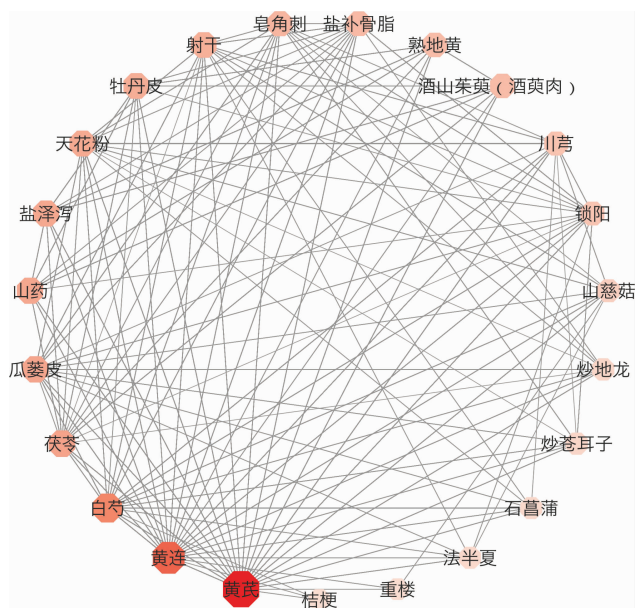


图 1 中药药物关联分析网络图

**2.1.3 NPC 处方聚类新方分析结果** 采用方剂 K-means 算法对 NPC 处方进行聚类分析, 分 5 类, 得到 NPC 的新方核心组结果。核心组 1: 黄芪, 白芍, 瓜蒌皮, 黄连, 射干, 皂角刺。核心组 2: 黄芪, 黄连, 牡丹皮, 茯苓, 山药, 盐泽泻。核心组 3: 白芍, 锁

阳,黄芪,石菖蒲,瓜蒌皮,川芎。核心组4:郁金,盐补骨脂,天花粉,锁阳,黄连,山慈菇。核心组5:牡丹皮,茯苓,山药,酒山茱萸,盐泽泻,熟地黄。统计中药药物功效,以补虚类及清热类为主,其次为化痰止咳平喘类、活血化瘀类、利水渗湿类中药。详见图2。

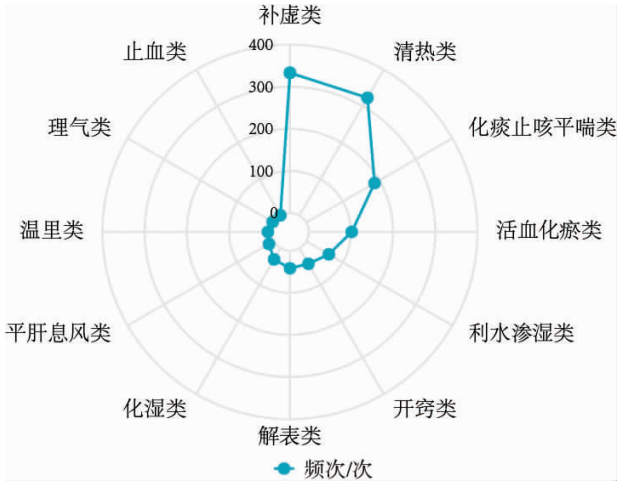


图2 中药药物功效统计图

### 2.2 NPC基础方中药靶点筛选

利用TCMSP和TCMID获取基础方中12味中药有效成分,其中有效成分有黄芪20个,黄连14个,白芍13个,天花粉2个,锁阳25个,川芎7个,瓜蒌皮11个,射干17个,皂角刺11个,茯苓15个,补骨脂39个,苍耳子11个。通过Pubchem数据库获取各有效成分结构式或SMILES,于Swiss数据库获得12味中药靶点共8243个,去除重复值后得到

949个中药靶点。

### 2.3 NPC疾病靶点及防治靶点筛选结果

通过GeneCards数据库获取NPC疾病基因靶点2106个,如TP53、MET、PIK3CA、PTEN、EGFR、CDKN2A等。

取949个中药靶点与2106个NPC疾病靶点的交集,共获得防治靶点291个,如MET、PIK3CA、EGFR、CTNNB1、BRAF、ERBB2等。韦恩图可视化结果详见图3。

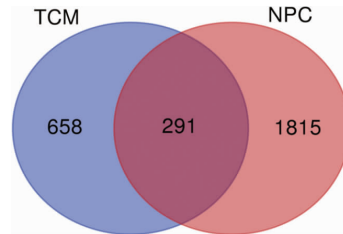


图3 中药治疗NPC疾病靶点韦恩图

注:TCM.中药靶点;NPC. NPC疾病靶点。

### 2.4 NPC中医药防治靶点PPI的构建

通过STRING数据库构建NPC中医药防治靶点的PPI,采用Cytoscape软件进行Degree、Closeness、Betweenness拓扑分析,并进行可视化。PPI中共291个节点,5634条边。详见图4。采用Degree、Closeness、Betweenness算法对PPI进行拓扑核心网络分析,根据评分大小依次排序,在度值核心网络中AKT1(186分)>CTNNB(163分)>TNF(163分)等;在接近中心性网络中AKT1(236.33分)>TNF(224.92)>

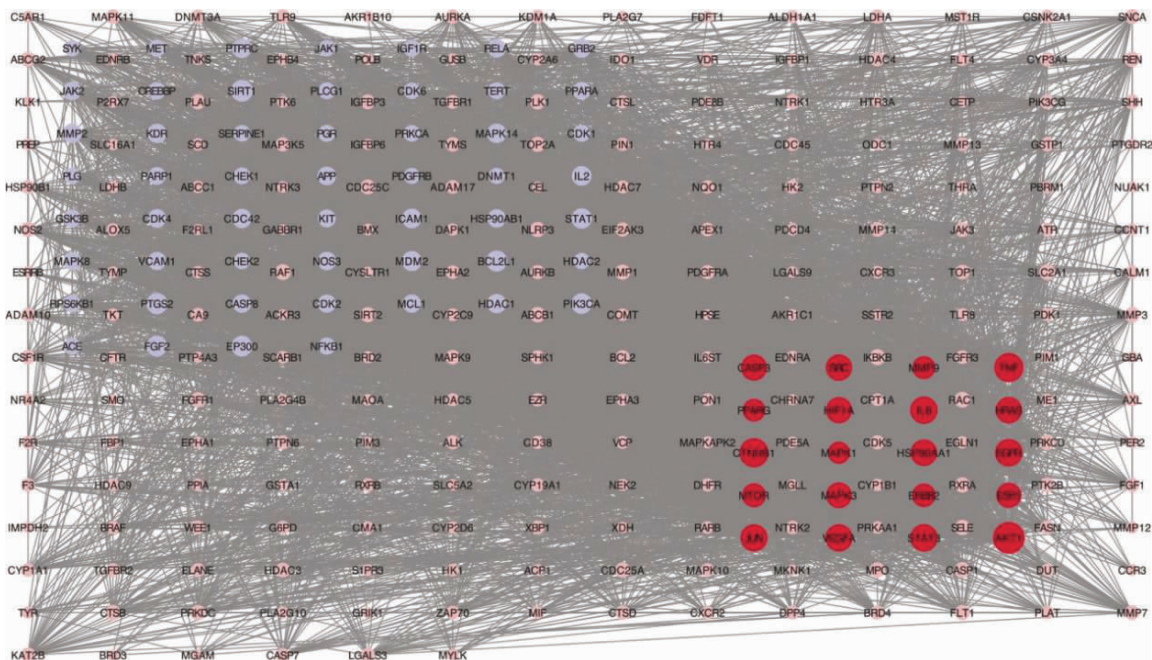


图4 NPC中医药防治靶点PPI网络

注:根据Degree值设置PPI节点大小及颜色, Degree值越大,节点越大, Degree值≥100设置为大红色, 100>Degree值≥50设置为紫色, 50>Degree值设置为粉红色。

CTNNB1 (224.83)等;在网络中心性网络中 AKT1 (6217.20 分)>TNF(4383.68 分)>CTNNB1(3548.42) 等,对前 20 位排序进行打分。详见表 3。

### 2.5 NPC 中药防治靶点 GO 和 KEGG 富集分析结果

采用 R 语言对防治靶点进行 GO、KEGG 富集分析,BP 结果显示 291 个防治靶点富集于 3323 个生物过程,主要与氧化应激及丝氨酸/苏氨酸激酶、MAP 激酶活性的调节等有关。CC 结果显示 291 个防治靶点富集于 132 个细胞组分,主要与囊泡、膜区、受体复合物等细胞组分相关;MF 结果显示 291 个防治靶点富集于 249 个分子功能,主要与蛋白酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶的活性及磷酸酶结合率有关。KEGG 结果显示 291 个防治靶点富集于 172 条信号通路,主要与 PI3K-Akt、MAPK、HIF-1 等信号通路等有关。详见图 5-8。

## 3 讨论

NPC 疾病的中医病名为“顽颞岩”,归属于中医学“矢荣”“岩”“上石疽”等范畴<sup>[15]</sup>,中医学认为癌肿的发生多因正气亏虚,复染邪毒所致,所谓“正气存内、邪不可干”“正气虚则成岩”<sup>[16]</sup>。田道法教授亦是基于此形成了成熟有效的 NPC 防治理论体系<sup>[17]</sup>,田老师认为临床上可据 NPC 不同时期分为 5 个阶段,

表 3 度值、接近中心性算法、网络中心性算法得分

序号	靶点名称	度值得分	前 20 的靶点(分)	
			接近中心性 算法得分	网络中心性 算法得分
1	AKT1	186	236.33	6217.20
2	CTNNB1	163	224.92	4383.68
3	TNF	163	224.83	3548.42
4	EGFR	150	218.50	2948.33
5	STAT3	149	217.67	2644.74
6	IL-6	148	217.08	2626.61
7	VEGFA	147	216.83	2381.45
8	JUN	146	216.08	2310.08
9	HSP90AA1	141	213.58	2157.42
10	HRAS	140	213.00	2115.72
11	SRC	139	212.42	2100.30
12	HIF1A	137	211.25	2097.94
13	CASP3	136	211.08	2027.31
14	MAPK3	134	209.83	2001.29
15	ESR1	128	206.92	1810.37
16	MTOR	118	201.75	1488.43
17	ERBB2	114	199.83	1432.97
18	MMP9	109	197.08	1277.45
19	PPARG	107	196.42	1272.10
20	MAPK1	102	193.83	1268.61

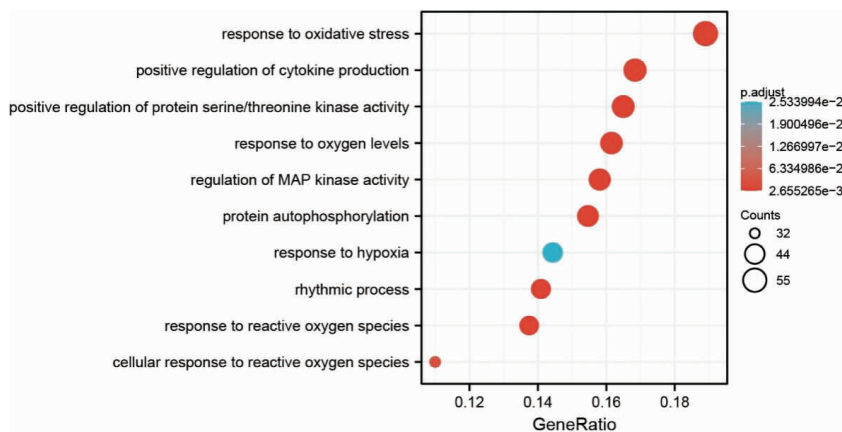


图 5 NPC 中药防治靶点 BP 富集分析结果

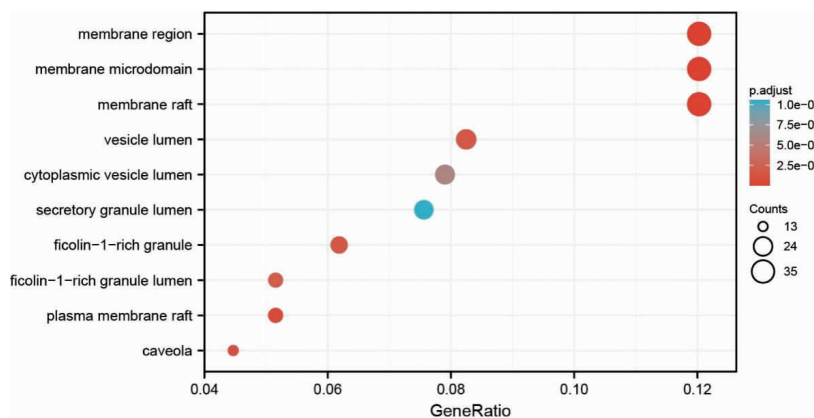


图 6 NPC 中药防治靶点 CC 富集分析结果

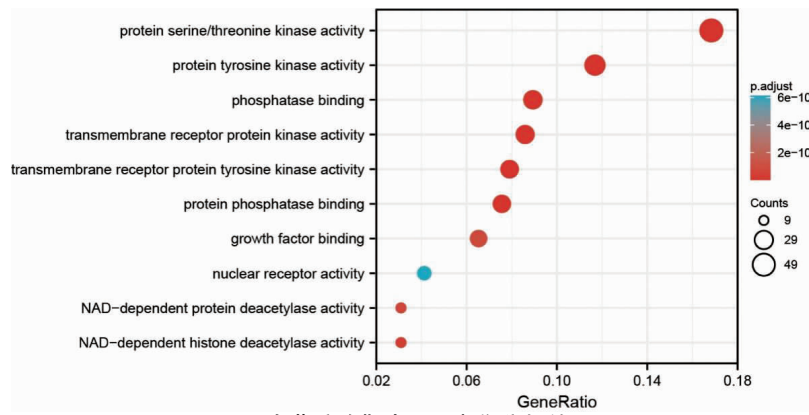


图7 NPC 中药防治靶点 MF 富集分析结果

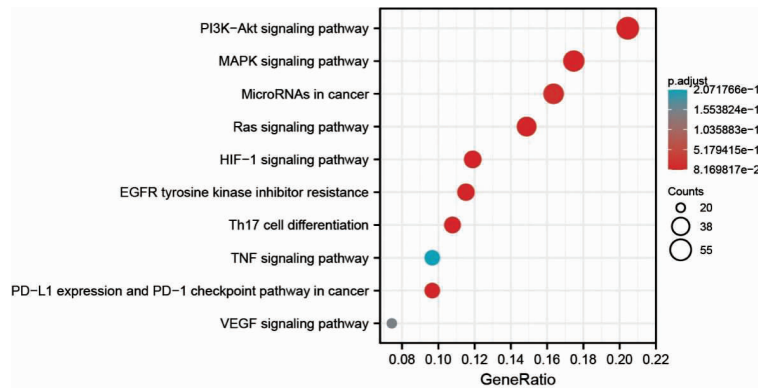


图8 NPC 中药防治靶点 KEGG 富集分析结果

在发病初期多表现为气血瘀阻,此时可以活血化瘀、化痰散结为治法,用山慈菇、土茯苓、黄连、白花蛇舌草等药以攻毒为主,兼以黄芪、党参扶正;当邪毒入里,火毒困结,治疗以泻火解毒、化痰消肿为宜,可选用法半夏、牡丹皮、猫爪草、菊花等;邪正相持阶段治宜益气滋阴、兼清余毒,常用黄芪、党参、白芍、锁阳等扶正,兼以黄连、半枝莲等药清余毒;在放化疗后常表现为气阴两伤,治宜益气解毒、扶正散结,多用黄芪、锁阳、盐补骨脂、菟丝子等扶助正气,天花粉、枸杞子、玄参、麦冬类滋养阴液;而 NPC 在病程晚期,表现为阳衰毒播,中药治宜益气温阳、化痰散结,常选益气解毒方加人参、党参、龙眼肉等补益之品。并于治疗全程始终贯穿“益气解毒”思路,并结合不同阶段病机证候特点辨证处方。基于此所研发的医院自制药“鼻咽解毒胶囊”已于本院临床使用数十载,价廉效验<sup>[18]</sup>。本研究拟探究放疗后气阴亏虚型 NPC 所适宜的中药方剂,并寻找其配伍变化规律,对近 1 年半门诊就诊的放疗后 NPC 中药处方进行了统计,得出常用配伍中药,然作用机制尚不明确,为理想客观化程度,并为辨证论治理论指导下的临床加减提供基础,精准筛选放疗后 NPC 疾病的中医药防治基础方,并探讨其作用机制具有重要意义。

整合本研究中方剂的频次、关联及新方结果,提出黄芪、黄连、白芍、天花粉、锁阳、川芎、瓜蒌皮、射

干、皂角刺、茯苓、盐补骨脂、炒苍耳子 12 味药为 NPC 放疗后气阴亏虚基础方。12 味药性味多为辛、苦、甘,盖辛可散邪、苦可降泄,甘可补益、和中之意。其中黄芪补气,黄连清热邪兼解余毒,两药配伍,扶正祛邪。白芍敛阴,天花粉养阴生津利咽。茯苓渗水利水,协助川芎通络止头痛,锁阳、补骨脂补肾壮阳、扶助正气补脾健胃。皂角刺、射干、苍耳子合用通窍利咽止痛。合方标本兼顾,共奏益气补阴,扶正祛邪之功,为放疗后气阴亏虚型 NPC 的中医药防治提供了药物治疗方案。

为进一步探讨放疗后气阴亏虚型 NPC 基础方的防治作用机制,本研究整合 TCMSp、TCMID、PubChem 等多个数据库,筛选出基础方的中药靶点,通过 GeneCards 数据库获取 NPC 疾病靶点,取中药靶点与疾病靶点获取共同的防治靶点,并对防治靶点进行 PPI、GO、KEGG 作用机制探讨,结果显示共有 291 个防治靶点在放疗后气阴亏虚型 NPC 基础方防治中发挥作用。结合 PPI Degree、Closeness、Betweenness 算法拓扑分析结果提示,其防治作用主要与 AKT1、CTNNA1、TNF、EGFR、STAT3、IL-6、VEGFA、HSP90AA1、HRAS、SRC、HIF1A、CASP3 等靶点相关。CHEN 等<sup>[19]</sup>研究发现 NPC 细胞中高 VEGF 水平与肿瘤侵袭和迁移之间存在关联,NPC 细胞分泌 VEGF 促进了细胞侵袭、迁移和血管生成,并从机制

上论述VEGF所介导的EMT标记的增加促进了NPC细胞的侵袭和迁移。YANG等<sup>[20]</sup>发现在NPC疾病中Akt是涉及控制细胞增殖、凋亡和癌变的信号分子和关键生存因子,这表明Akt1作为Akt家族成员,是参与肿瘤发展和进展的信号通路,Akt1可以在体外和体内抑制多个关键的致瘤过程。CHEN等<sup>[21]</sup>发现VEGFA在所有NPC细胞中的表达均有增强,因此可以将VEGFA做为靶点进行治疗。这恰从另一方面印证了本研究结果。

结合GO和KEGG富集分析结果显示,其主要作用方式为:在受体复合物、囊泡、膜区、转录因子复合物等细胞组分,通过发挥丝氨酸/苏氨酸激酶活性,酪氨酸激酶活性,磷酸酶结合等分子功能介导的PI3K-Akt、MAPK、HIF-1等信号通路,致肽基酪氨酸的改变,血管生成、细胞运动的正调控,小分子代谢调节的生物过程。有文献报道,化香树果序乙醇提取物可通过调控RAS/MAPK信号通路诱导人NPC细胞CNE1、CNE2发生methuosis死亡,导致细胞相互融合,细胞内出现大量空泡<sup>[22]</sup>。实验发现沉默HIF-1 $\alpha$ 可以抑制NPC细胞增殖、迁移<sup>[23]</sup>。正与本研究结果相符。

综上所述,基于中医传承辅助系统对放疗后气阴亏虚型NPC中医药防治方剂进行数据挖掘及规律分析,筛选出临床基础方,由黄芪、黄连、白芍、天花粉、锁阳、川芎、瓜蒌皮、射干、皂角刺、茯苓、盐补骨脂、炒苍耳子12味中药组成,具有益气补阴,扶正祛邪之功。而后对放疗后气阴亏虚型NPC筛选方进行作用机制预测分析,得出其可能通过调控防治靶点AKT1、CTNNB1、TNF、EGFR、STAT3、IL6、VEGFA,以多组分、多功能、多途径的形式,介导PI3K-Akt、MAPK、HIF-1等信号通路对放疗后气阴亏虚型NPC疾病发挥作用。本研究为中医药治疗放疗后气阴亏虚型NPC提供了理论方法上的依据,对推动中医药现代化研究及NPC中医药治疗有重要意义。

## 参考文献

[1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.  
 [2] 康敏.中国鼻咽癌放射治疗指南:2020版[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2021,28(3):167-177.  
 [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.CSCO鼻咽癌诊疗指南2021[M].北京:人民卫生出版社,2021:19-91.  
 [4] 王贤文.田道法医案精华[M].北京:人民卫生出版社,2016:3-13.  
 [5] 谢婷,李杰,胡金辉,等.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.  
 [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:3-402.

[7] 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.  
 [8] HUANG L, XIE D L, YU Y R, et al. TCMID 2.0: A comprehensive resource for TCM[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 46(D1): D1117-D1120.  
 [9] 田丰铭,余瑞宁,蒯晓源,等.基于网络药理学探究祛瘀平肝化痰汤降压作用机制及实验验证[J].*湖南中医药大学学报*,2022,42(3): 410-417.  
 [10] KIM S, CHEN J, CHENG T J, et al. PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces [J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 49(D1): D1388-D1395.  
 [11] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(W1): W357-W364.  
 [12] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. *Current Protocols in Bioinformatics*, 2016, 54(1): 1-33.  
 [13] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 49(D1): D605-D612.  
 [14] WU T Z, HU E Q, XU S B, et al. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data[J]. *The Innovation*, 2021, 2(3): 100141.  
 [15] 田道法,肖调立,何迎春.鼻咽癌的中医药防治[J].*中国中西医结合耳鼻喉科杂志*,2013,21(1):69-74.  
 [16] 顾亦婷,陈小宁.鼻咽癌放疗后中医治疗思路与方法[J].*中医药信息*,2019,36(5):82-84.  
 [17] 王贤文,田道法,朱镇华,等.鼻咽癌前病变证候、证素、证型调查表的研制及评价[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(9):1129-1132.  
 [18] 韩蜜,陈镇,朱镇华,等.鼻咽解毒胶囊治疗鼻咽癌的作用及机制[J].*湖南师范大学学报(医学版)*,2021,18(1):11-16.  
 [19] CHEN L, LIN G X, CHEN K H, et al. VEGF promotes migration and invasion by regulating EMT and MMPs in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(24): 7291-7301.  
 [20] YANG L F, XIAO L B, MA X Q, et al. Effect of DNazymes targeting Akt1 on cell proliferation and apoptosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biology and Therapy*, 2009, 8(4): 366-371.  
 [21] CHEN J, LU F K, HU C M. microRNA-299 targets VEGFA and inhibits the growth, chemosensitivity and invasion of human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Journal of Balkan Union of Oncology*, 2019, 24(5): 2049-2055.  
 [22] 刘金坤,应敏,敖利,等.化香树果序乙醇提取物调控RAS/MAPK通路对鼻咽癌细胞的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2018,24(20):145-152.  
 [23] 唐雅雪,李媛媛,赵朝芬,等.生物钟基因BMAL1及缺氧诱导因子HIF-1 $\alpha$ 影响鼻咽癌细胞的增殖、迁移[J].*现代肿瘤医学*,2022,30(3):371-375.