

## 【实验研究】

## 基于网络药理学和分子对接的潜在治疗化疗所致恶心呕吐中药成分筛选及分析

林先佳, 宋 健\*, 王 医, 景 琛, 郝 镜

陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000

**摘要:** **目的** 基于网络药理学筛选治疗化疗所致恶心呕吐(CINV)的潜在靶点、化合物及中药, 并分析中药的性味归经以及中药治疗CINV的作用机制。**方法** 利用PubChem、Swiss Target Prediction平台获得具有致吐风险的化疗药物靶点; 基于Gene Cards、Drugbank及OMIM数据库收集CINV疾病靶点, 取“疾病-药物”交集靶点, 并通过临床指南获得CINV治疗药物靶点, 将交集靶点及治疗药物靶点视为治疗CINV的潜在靶点。通过TCMSP平台筛选化合物和中药。利用Cytoscape 3.7.2建立“靶点-化合物-中药”网络图, 使用网络分析功能获得重要靶点、化合物及中药, 并对中药性味归经进行频率分析。**结果** 获得35个潜在靶点、799种候选化合物和395味中药。395味中药以苦味、辛味及温性为主, 主要分布在肝经和肺经中, 其次是脾经及胃经。**结论** 运用中药治疗CINV具有广阔的发展空间, 该研究为CINV的中药治疗及新药的开发提供了思路及理论依据。

**关键词:** 化疗所致恶心呕吐; 中药; 作用机制; 网络药理学; 分子对接

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)06-1175-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.003

## Mechanism exploring of TCM in treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting based on network pharmacology and molecular docking

LIN Xianjia, SONG Jian, WANG Yi, JING Chen, HAO Jing

Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

**Abstract:** **Objective** To screen potential targets, compounds and traditional Chinese medicines (TCM) for treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) based on network pharmacology, and to analyse the nature and taste of TCM and mechanisms of action of TCM in treatment of CINV. **Methods** PubChem and Swiss Target Prediction platform were used to obtain chemotherapeutic drug targets with risk of emesis. Gene Cards, Drugbank and OMIM database were used to collect CINV disease targets, and to obtain "disease-drug" intersection targets. And through clinical guidelines, and intersecting targets and therapeutic drug targets were considered as potential targets for treatment of CINV. Compounds and TCM were screened through TCMSP platform. Cytoscape 3.7.2 was used to build a "target-compound-Chinese medicine" network diagram, and the network analysis function was used to obtain the important targets, compounds and TCM, and frequency analysis of flavor and ascription of TCM were conducted. **Results** 35 potential targets, 799 candidate compounds and 395 TCM were obtained. 395 herbal medicines are mainly bitter, acrid and warm, mainly distributed in the liver and lung meridians, followed by the spleen and stomach meridians. **Conclusion** The use of TCM in treatment of CINV has a broad scope for development, and this study provides ideas and theoretical basis for the development of TCM treatment and new drugs for CINV.

**Key words:** chemotherapy-induced nausea and vomiting; traditional Chinese medicine (TCM); mechanism of action; network pharmacology; molecular docking

收稿日期: 2022-12-22

基金项目: 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2016]42号); 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发[2017]29号)

第一作者: 林先佳(1998—), 女, 湖北黄石人, 在读硕士研究生, 研究方向为中医药治疗脾胃病的临床与基础研究。E-mail: 763340018@qq.com

\*通信作者: 宋 健(1978—), 男, 陕西蓝田人, 副教授, 副主任医师, 研究方向为中医药防治胃黏膜疾病的临床与基础研究。E-mail: 871593608@qq.com

化疗所致恶心呕吐(CINV)是肿瘤患者化疗过程中常见的消化道不良反应。临床上有70%~80%化疗药物可引起恶心、呕吐不良反应,CINV的不恰当处理不利于后续化疗<sup>[1]</sup>。CINV相关指南<sup>[2-3]</sup>建议使用5-羟色胺3受体拮抗剂(5-HT<sub>3</sub>RA)联合神经激肽-1受体拮抗剂(NK-1RA)及地塞米松的三联治疗方案。研究证实即便完全按照指南建议的用药方案防治CINV,其完全控制率也仅为51.4%,仍有近半化疗患者的症状不能有效控制,且部分药物缓解恶心、呕吐的同时会对机体产生一定不良反应,如第1代5-HT<sub>3</sub>RA易导致QT间期延长综合征,使用NK-1RA可能会产生乏力、嗝气等不良反应<sup>[4]</sup>。因此,如何及时有效地防治CINV,对提高患者的依从性、临床治疗效果以及改善患者生存质量均具有重要意义,已成为临床肿瘤治疗中不可忽视的问题。

中医古籍并无CINV之名,根据临床症状可将其归于“呕吐”的范畴,其发病与外感六淫、饮食不节、情志失调等因素相关,基本病机为胃失和降、胃气上逆。中医药在CINV治疗上有独特优势,依据整体观念和辨证论治原则调节与平衡机体内环境,研究表明,旋覆代赭汤、橘皮竹茹汤等可有效改善CINV<sup>[5-6]</sup>,目前CINV研究多以常用止呕方剂的临床观察为主,但关于中药防治CINV机制的基础研究较少,本研究基于网络药理学及相关文献报道,以CINV为切入点,利用相关数据库及软件,预测具有潜在疗效的靶点、化合物和中药,以期临床采用中药治疗CINV及相关制剂的开发提供思路和理论依据。

## 1 方法

### 1.1 CINV潜在治疗靶点的收集

基于GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、Drugbank (<https://go.drugbank.com/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)以“chemotherapy-induced nausea and vomiting”为关键词,检索CINV相关疾病靶点。利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)查询并下载具有致吐风险的化疗药物的分子结构,包含烷化剂(环磷酰胺、异环磷酰胺及达卡巴嗪)、蒽环类(放线菌素D及多柔比星)、抗代谢类(5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷及甲氨蝶呤)、拓扑异构酶抑制剂(伊立替康)、植物生物碱(紫杉醇)上传至Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)在线平台,设置物种为“智人”,预测药物的作用靶点。CINV靶点和化疗药物靶点经过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)转换后得到标准基因名,利用在线韦恩图获取化疗药物与疾病的靶点交集,为组1。通过指南<sup>[2-3]</sup>得到CINV治疗药物昂

丹司琼、阿瑞匹坦及地塞米松,通过PubChem数据库查询并下载以上3种药物的分子结构,通过Swiss Target Prediction在线平台对3种药物进行靶点预测,所获得靶点为组2。将组1、组2合并去重后获得的靶点视作CINV的潜在治疗靶点。

### 1.2 候选化合物筛选及“靶点-化合物”网络构建

通过检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>),收集与CINV潜在治疗靶点相关的化合物。根据药动学参数(ADME)和Lipinski规则<sup>[7]</sup>,以口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,药物半衰期(HL)>4h,相对分子质量180~500为筛选条件确定候选化合物。将药物治疗CINV潜在靶点及候选化合物导入Cytoscape 3.7.2软件中,构建“靶点-化合物”网络,采用网络分析功能(network analyzer plugin)获取核心靶点及化合物。

### 1.3 候选中药的性味归经分析

利用TCMSP平台收集含有候选化合物的中药,即候选中药,对候选中药进行性味归经分析,以总结中药治疗CINV的规律。考虑到不同来源信息的异质性,本研究采用的标准优先顺序为《中国药典》2020年版<sup>[8]</sup>、“十三五”教科书《中药学》<sup>[9]</sup>,删除缺乏相关信息的中药。

### 1.4 “靶点-化合物-中药”网络构建

通过Cytoscape软件建立“靶点-化合物-中药”网络,并计算网络节点的度值,确定关键节点,筛选度值较高的核心中药。

### 1.5 分子对接

利用核心靶点与核心化合物的分子对接结果评估两者结合的活性。受体为“靶点-化合物-中药”网络中度值排在第5位的靶点,核心化合物以及指南推荐的CINV治疗药物(昂丹司琼、阿瑞匹坦及地塞米松)视作配体处理。使用PDB蛋白质数据库(<https://www.rcsb.org/>)、PubChem数据库分别获得蛋白质及候选化合物的结构,通过Open Babel 2.3.2将保存为SDF格式的化合物结构转换为mol2格式。利用AutoDock对靶蛋白受体进行加氢、计算电荷、设定原子类型等操作,并调整小分子配体电荷,判断root后计算配体和靶蛋白之间的结合强度。使用Pymol对结合能较低的对接方式进行可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 CINV潜在治疗靶点

以“chemotherapy-induced nausea and vomiting”为检索词,检索GeneCards、OMIM及Drugbank数据库中CINV相关的疾病靶点,分别获得3 829个、102个及32个疾病靶点,经合并删除重复值后得到3 383个CINV

相关靶点。通过Pubchem数据库获得分子结构上传至Swiss Target Prediction在线平台后,获得112个化疗药物靶点。利用在线韦恩图获得疾病靶点与化疗药物靶点共计77个交集靶点,如图1所示。根据临床指南推荐治疗CINV的三联方案——5-HT<sub>3</sub>RA+地塞米松+NK-1RA,选择代表药物:昂丹司琼、地塞米松、阿瑞匹坦,共获得93个药物治疗CINV的靶点。77个交集靶点与93个药物治疗靶点均视为CINV的潜在治疗靶点。在这170个靶点中,有35个靶点与ADME和Lipinski标准筛选后的化合物相匹配,将其视为中药治疗CINV的潜在靶点,见表1。

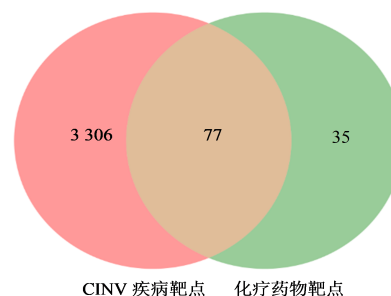


图1 CINV疾病靶点与化疗药物靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of CINV disease targets and chemotherapy drug targets

表1 潜在治疗靶点

Table 1 Potential therapeutic targets

| 编号 | Gene symbol | Uniprot ID | 蛋白名称                                                              |
|----|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1  | PTGS1       | P23219     | Prostaglandin G/H synthase 1                                      |
| 2  | SCN5A       | Q14524     | Sodium channel protein type 5 subunit alpha                       |
| 3  | NOS2        | P35228     | Nitric oxide synthase                                             |
| 4  | CHRM1       | P11229     | Muscarinic acetylcholine receptor M1                              |
| 5  | KCNH2       | Q12809     | Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2              |
| 6  | ACHE        | P22303     | Acetylcholinesterase                                              |
| 7  | PIM1        | P11309     | Serine/threonine-protein kinase pim-1                             |
| 8  | GSK3B       | P49841     | Glycogen synthase kinase-3 beta                                   |
| 9  | OPRM1       | P35372     | Mu-type opioid receptor                                           |
| 10 | MAPK14      | Q16539     | Mitogen-activated protein kinase 14                               |
| 11 | SLC6A4      | P31645     | Sodium-dependent serotonin transporter                            |
| 12 | NR3C1       | P04150     | Glucocorticoid receptor                                           |
| 13 | HTR3A       | P46098     | 5-hydroxytryptamine receptor 3A                                   |
| 14 | SLC6A2      | P23975     | Sodium-dependent noradrenaline transporter                        |
| 15 | SLC6A3      | Q01959     | Sodium-dependent dopamine transporter                             |
| 16 | MAOB        | P27338     | Amine oxidase [flavin-containing] B                               |
| 17 | HTR1B       | P28222     | 5-hydroxytryptamine receptor 1B                                   |
| 18 | DRD2        | P14416     | D(2) dopamine receptor                                            |
| 19 | PPARG       | P37231     | Peroxisome proliferator-activated receptor gamma                  |
| 20 | MAPK1       | P28482     | Mitogen-activated protein kinase 1                                |
| 21 | EGFR        | P00533     | Epidermal growth factor receptor                                  |
| 22 | MCL1        | Q07820     | Induced myeloid leukemia cell differentiation protein Mcl-1       |
| 23 | NR1I2       | O75469     | Nuclear receptor subfamily 1 group I member 2                     |
| 24 | PLAU        | P00749     | Urokinase-type plasminogen activator                              |
| 25 | MPO         | P11247     | Myeloperoxidase                                                   |
| 26 | PPARA       | Q07869     | Peroxisome proliferator-activated receptor alpha                  |
| 27 | TRPV1       | Q8NER1     | Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, |
| 28 | MMP13       | P45452     | Collagenase 3                                                     |
| 29 | ABCC1       | P33527     | Multidrug resistance-associated protein 1                         |
| 30 | ACLY        | P53396     | ATP-citrate synthase                                              |
| 31 | CES1        | P23141     | Liver carboxylesterase 1                                          |
| 32 | CYP2C9      | P11712     | Cytochrome P450 2C9                                               |
| 33 | MDM2        | Q00987     | E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2                                  |
| 34 | PTGES2      | Q9H7Z7     | Prostaglandin E synthase 2                                        |
| 35 | SERPINE1    | P05121     | Plasminogen activator inhibitor 1                                 |

## 2.2 候选化合物及“靶点-化合物”网络

经 ADME 和 Lipinski 标准筛选后得到 799 种化合物,利用 35 个潜在治疗靶点与 799 种化合物构建“靶点-化合物”网络,该网络由 834 个节点和 2 499 条边组成,如图 2 所示。经 Cytoscape 3.7.2 软件网络分

析功能计算后发现,PTGS1、SCN5A、NOS2、CHRM1、KCNH2 和 ACHE 为度值前 6 的靶点,其对应度值分别为 455、343、266、185、172、146。度值代表各节点间连接的边数,度值越大,在网络中发挥的作用也越大。

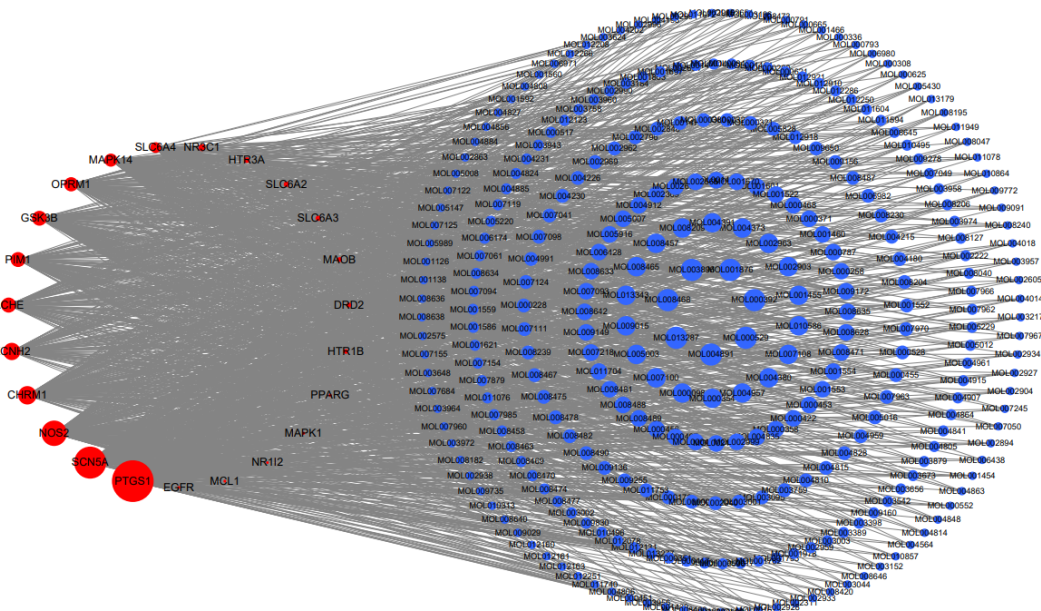


图 2 “靶点-化合物”网络  
Fig. 2 "Target-compound" network

## 2.3 含有候选化合物中药的筛选和性味归经分析

通过查找 TCMSP 数据库,包含 799 种化合物的中药有 463 味,其中 68 味中药未列入《中国药典》2020 年版及“十三五”教科书《中药学》,因此最终收集了 395 味中药。对 395 味中药的性味归经进行频率分析后发现,苦味中药的占比最高,为 34.25%,辛、甘味次之;中药以温性为主,如表 2 所示。在归经方面,归肝经中药占比最大,为 21.37%,其次是肺经,占 16.65%,归胃经及脾经中药分别占 14.29%、11.82%,见图 3。

## 2.4 “靶点-化合物-中药”网络的构建

“靶点-化合物-中药”网络包括 35 个中药治疗 CINV 相关靶点、799 种化合物和 395 味中药。为了更清晰直观地表示网络关系,网络中只保留度值高于中位数(度值 $\geq 7$ )的化合物和靶点,如图 4 所示,该网络包含 743 个节点和 3 722 条边。其中,度值前 5 位的中药为甘草、丹参、钩藤、黄芩、延胡索(度值依次为 69、38、30、28、26),因此,推测上述 5 种中药在缓解 CINV 方面可能具有更强的调控作用。该网络中度值前

表 2 候选中药性味频率分析

Table 2 Analysis of frequency of characteristics and flavors of candidate Chinese medicines

| 味  | 频次  | 频率/%  | 性  | 频次  | 频率/%  |
|----|-----|-------|----|-----|-------|
| 苦  | 224 | 34.25 | 温  | 102 | 25.82 |
| 辛  | 162 | 24.77 | 寒  | 96  | 24.30 |
| 甘  | 149 | 22.78 | 平  | 79  | 20.00 |
| 微苦 | 31  | 4.74  | 微寒 | 51  | 12.91 |
| 酸  | 27  | 4.13  | 凉  | 33  | 8.35  |
| 涩  | 27  | 4.13  | 微温 | 22  | 5.57  |
| 咸  | 16  | 2.45  | 热  | 10  | 2.53  |
| 淡  | 10  | 1.53  | 大热 | 1   | 0.25  |
| 微辛 | 4   | 0.61  | 大寒 | 1   | 0.25  |
| 微甘 | 3   | 0.46  |    |     |       |
| 微酸 | 1   | 0.15  |    |     |       |

20 位的化合物基本信息见表 3,其中前 5 位的化合物分别是 $\beta$ -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、山柰酚和木犀草素(度值依次为 226、179、130、127、86)。

## 2.5 分子对接结果

度值前 6 的靶点依次为 PTGS1、SCN5A、

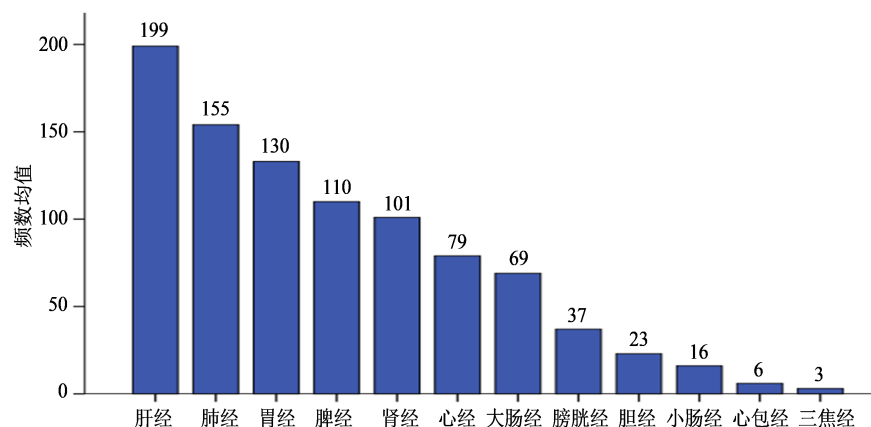


图3 候选中药归经分析

Fig. 3 Analysis of meridian tropism of candidate Chinese medicine

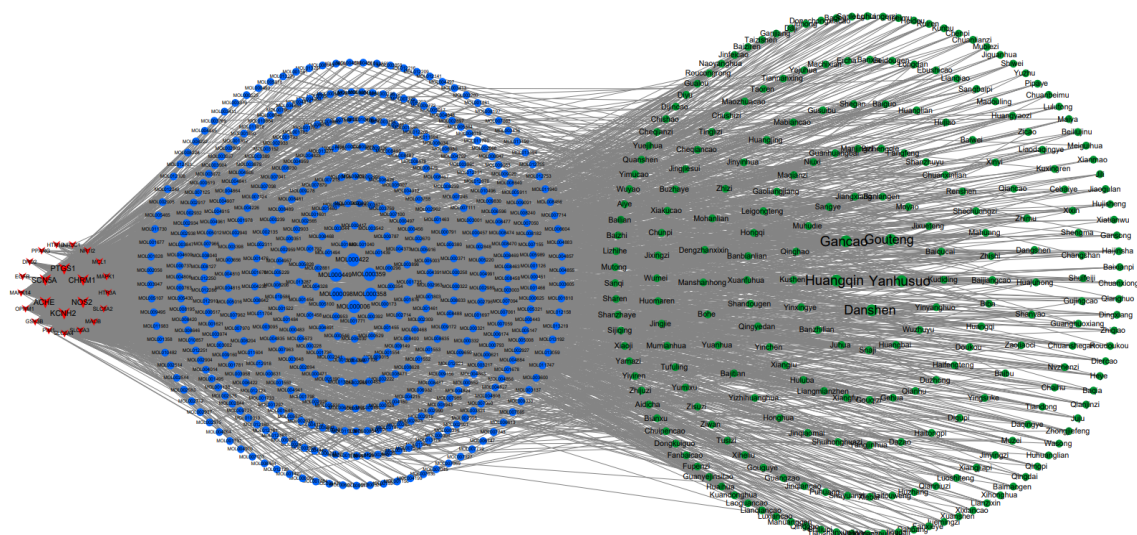


图4 “靶点-化合物-中药”网络

Fig. 4 Network of "target-compound-traditional Chinese medicine"

NOS2、CHRM1、KCNH2 和 ACHE, SCN5A 靶点由昂丹司琼药物分子结构预测所得, 考虑该靶点与 5-HT<sub>3</sub>RA 导致 QT 间期延长的不良反应有关<sup>[10]</sup>, 本研究不对该靶点进行分子对接, 仅选取治疗相关靶点 PTGS1 (PDBID: 6Y3C)、NOS2 (PDBID: 3E7G)、CHRM1 (PDBID: 5CXV)、KCNH2 (PDBID: 2L1M) 和 ACHE (PDBID: 3LII), 以度值前 5 位的核心化合物为对象, 将常用的 CINV 治疗药物 (昂丹司琼、地塞米松、阿瑞匹坦) 作为对照药物, 利用 AutoDock 进行分子对接, 结合能见图 5。

当结合能  $< -20.93 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  时, 表明分子间具有较好的结合活性; 当结合能  $< -29.29 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  时, 表明分子间具有较强的结合活性。在核心化合物与核心靶点 25 组对接结果中, 13 组结合能  $< -20.93 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 占比 52%, 其中  $\beta$ -谷甾醇与 PTGS1、

CHRM1 结合能均  $< -29.29 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 明显优于昂丹司琼、地塞米松及阿瑞匹坦。25 组对接结果的平均值为  $-21.39 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 表明核心化合物与核心靶点之间有良好的结合活性。分子对接结合活性强的前 4 组化合物和靶点是  $\beta$ -谷甾醇与 CHRM1、 $\beta$ -谷甾醇与 PTGS1、 $\beta$ -谷甾醇与 ACHE、木犀草素与 KCNH2, 利用 Pymol 软件对以上 4 组对接结果进行可视化分析, 见图 6。

### 3 讨论

有研究表明, 中药不仅可改善化疗导致的消化道反应, 还可增强化疗药物抗肿瘤活性, 使化疗更具可持续性, 并降低与治疗相关的死亡率<sup>[11]</sup>。因此, 临床常使用中药作为预防和治疗 CINV 的替代或补充治疗, 研究中药对 CINV 的干预机制并在此基础上开发相关药物制剂具有重要的临床意义。

表3 候选化合物基本信息(度值前20位)  
Table 3 Basic information of candidate compounds (Top 20 degree values)

| MOL ID    | 化合物名称                                                    | 度值  | OB/%  | DL   |
|-----------|----------------------------------------------------------|-----|-------|------|
| MOL000358 | beta-sitosterol                                          | 226 | 36.91 | 0.75 |
| MOL000098 | quercetin                                                | 179 | 46.43 | 0.28 |
| MOL000449 | stigmasterol                                             | 130 | 43.83 | 0.76 |
| MOL000422 | kaempferol                                               | 127 | 41.88 | 0.24 |
| MOL000006 | luteolin                                                 | 86  | 36.16 | 0.25 |
| MOL000354 | isorhamnetin                                             | 46  | 49.60 | 0.31 |
| MOL001494 | mandenol                                                 | 32  | 42.00 | 0.19 |
| MOL000953 | CLR                                                      | 29  | 37.87 | 0.68 |
| MOL000392 | formononetin                                             | 28  | 69.67 | 0.21 |
| MOL004328 | naringenin                                               | 25  | 59.29 | 0.21 |
| MOL001771 | poriferast-5-en-3beta-ol                                 | 23  | 36.91 | 0.75 |
| MOL001689 | acacetin                                                 | 21  | 34.97 | 0.24 |
| MOL000296 | hederagenin                                              | 18  | 36.91 | 0.75 |
| MOL001439 | arachidonic acid                                         | 18  | 45.57 | 0.20 |
| MOL001040 | (2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one      | 18  | 42.36 | 0.21 |
| MOL005100 | 5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one | 17  | 47.74 | 0.27 |
| MOL000173 | wogonin                                                  | 16  | 30.68 | 0.23 |
| MOL002881 | diosmetin                                                | 16  | 31.14 | 0.27 |
| MOL000787 | ibogain                                                  | 15  | 50.52 | 0.63 |

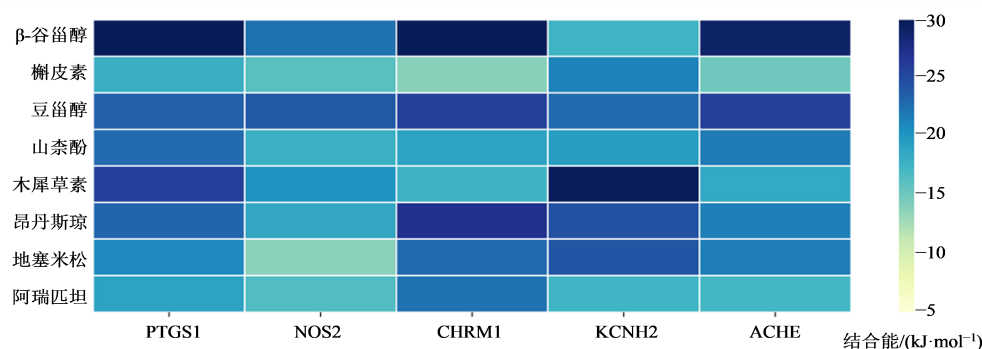


图5 核心化合物-核心靶点分子对接热图

Fig. 5 Heat map of core compound-core target molecule docking

通过对中药归经分析发现,中药主要归肝经、肺经、脾经及胃经。呕吐病位在胃,与肝脾关系密切。脾主运化,以升为健,若脾失健运,易聚湿为痰饮,致胃失和降,发为呕吐。肝主疏泄,调脾胃气机升降,若肝气郁结,或肝火犯胃,胃气上逆,则致呕吐。“肺为气化之源,而寄养于脾也”,脾运化失司,致肺失宣肃,或外感致肺胃不和皆可致吐。药味分析发现苦味及辛味药占比最多,苦味能泄、能燥,可燥湿、泄降气逆;辛味能散、能行,具有化痰浊、行气血之功。研究表明“辛开苦降”代表方半夏泻心汤较对照组可明显改善CINV<sup>[12]</sup>。药性以温性为主,

《症因脉治·呕吐》曰:“痰饮呕吐之因”“病痰饮者,当以温药和之”,以温性药物温化水饮、振奋阳气,温补脾阳,改善脾胃功能,有利于缓解CINV。研究证实,温性中药具有抗炎、抗菌、镇痛、抗肿瘤、影响免疫功能等药理作用<sup>[13]</sup>,故温性中药用于CINV的治疗,具有中医理论及现代药理作用的依据。

甘草、丹参、钩藤、黄芩、延胡索为本研究筛选得到的核心中药。甘草度值最高,多与其“调和诸药”的作用有关,现代研究证明甘草含有多种类黄酮化合物,具有抗氧化、抗炎、调节免疫、抗癌等多种药理作用<sup>[14]</sup>。Runt相关转录因子2(Runx2)在各

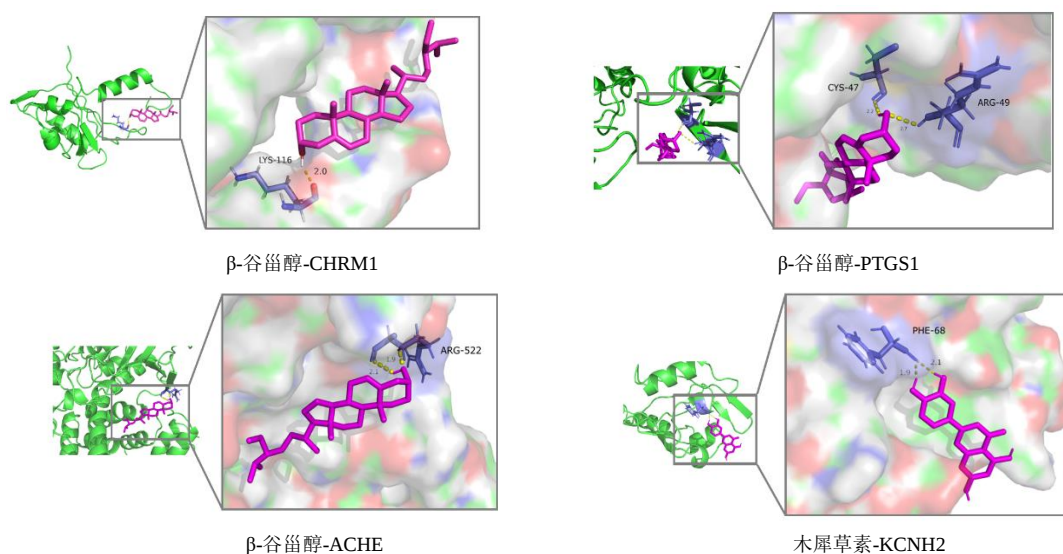


图6 部分核心化合物与关键靶点对接模式图

Fig. 6 Docking patterns of core compounds and key targets

种肿瘤细胞中高度表达,并通过调节肿瘤细胞中基质和黏附蛋白的表达,在上皮间质转化(EMT)过程中发挥着关键的调节作用,甘草素通过减少Runx2在人结肠癌细胞中的表达,抑制EMT<sup>[15]</sup>。异甘草素能明显改善小鼠肌酐和尿素氮,减轻肾炎性细胞浸润,改善顺铂诱导的急性肾损伤<sup>[16]</sup>。丹参酮II<sub>A</sub>具有抗血管生成、抗氧化、抗炎和抗肿瘤作用,能减少中性粒细胞浸润,改善肠道通透性,可用于预防和治疗结肠炎相关的结直肠癌发生<sup>[17]</sup>。钩藤提取物能减少抗肿瘤药物的外排,增加细胞内药物的累积而发挥其逆转肿瘤多药耐药活性<sup>[18]</sup>。黄芩苷由黄芩根部提取得到,具有抗炎及抗氧化应激的作用,氧化应激是炎症性疾病的主要危险因素,炎症与癌症的发生发展密切相关,其作用机制与结肠组织中促炎症因子,如IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的含量下调和超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性增加有关<sup>[19]</sup>。黄芩苷通过下调连环蛋白(catenin)表达,逆转EMT以抑制乳腺癌的转移<sup>[20]</sup>。延胡索提取物含有小檗碱,可显著抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的各种血管生成过程,抑制肿瘤细胞的转移<sup>[21]</sup>。延胡索乙素可调节胃黏膜血流及多巴胺递质保护胃肠道黏膜<sup>[22]</sup>。

通过构建“靶点-化合物”网络得到 $\beta$ -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、山柰酚和木犀草素等核心化合物,可视作肿瘤治疗的潜在化合物,具有抗炎活性的同时可缓解化疗带来的消化道反应。核心中药钩藤及

黄芩含有 $\beta$ -谷甾醇,研究表明, $\beta$ -谷甾醇可通过调节白细胞介素-6(IL-6)、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )和VEGF的表达,抑制小鼠肝癌H<sub>22</sub>肿瘤的生长,该组不仅抑瘤率(53%)与环磷酰胺对照组接近,荷瘤小鼠的细胞免疫和体液免疫也显著提高<sup>[23]</sup>。黄芩及延胡索中含有豆甾醇, $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇均可抑制人类胃腺癌细胞(AGS)的磷脂酰激酶3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,诱导细胞凋亡和保护性自噬<sup>[214-25]</sup>,其机制与AGS的腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及抑癌基因PTEN蛋白上调和热休克蛋白90(Hsp90)的表达下调有关<sup>[26]</sup>。豆甾醇可诱导内质网和线粒体功能障碍,干扰细胞周期,促使卵巢癌细胞凋亡,并通过下调环氧化酶-2(COX-2)和集落刺激因子1(CSF-1),显著改善白细胞浸润和黏膜损伤<sup>[27]</sup>。细胞因子CSF-1在黏膜炎症中发挥重要作用,参与巨噬细胞的分化及增殖等过程<sup>[28]</sup>。甘草、钩藤及延胡索中均含有槲皮素,槲皮素抗肿瘤机制与抑制抗凋亡蛋白有关,如B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),通过上调凋亡蛋白并调节细胞信号蛋白诱导细胞凋亡,还通过阻断细胞从G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>进展到G<sub>2</sub>/M周期以抑制细胞增殖<sup>[29]</sup>。甘草及钩藤中含有山柰酚成分,山柰酚可上调Farnesoid X受体(FXR)表达来激活 $\beta$ -儿茶素通路以抑制肿瘤增殖,FXR作为胆汁酸稳态的关键调节剂,与人类肿瘤发生密切相关<sup>[30]</sup>。然而山柰酚不易被吸收,口服生物利用度较低,但与其他抗癌药物联用可增加抗癌亲和力,提高不同抗癌药物的生物利用度,当山柰酚与槲皮素联合使用

可阻断槲皮素外排,提高槲皮素抗癌疗效<sup>[11]</sup>。丹参中含有木犀草素,木犀草素能够显著减少中性粒细胞浸润和促炎症细胞因子的产生,减少化疗过程中释放的炎症因子,可作为炎症介导疾病的潜在预防或治疗候选药物,还能下调胃癌中Notch1的表达抑制VEGF的分泌,减少肿瘤新血管的形成<sup>[31-32]</sup>。

由“靶点-化合物-中药”网络得到6个核心目标,包括PTGS1、SCN5A、NOS2、CHRM1、KCNH2和ACHE。前列腺素内过氧化物合酶1(PTGS1)主要作用是激活血小板以及从花生四烯酸(AA)中合成前列腺素(PG)<sup>[33]</sup>。PG通过刺激胃黏膜黏液分泌,增加胃碳酸氢盐分泌,形成抗酸-胃蛋白酶屏障,当PG水平下降时,胃黏膜屏障保护功能下降,导致微血管损伤、缺血及黏膜防御受损和愈合延迟<sup>[34]</sup>。一氧化氮(NO)由一氧化氮合酶(NOS)1~3产生,NOS2作为诱导型NOS,在脂多糖(LPS)和IFN- $\gamma$ 引起的炎症刺激下触发大量NO的产生,NO具有抗菌和抗肿瘤活性,NOS2敲除后小鼠淋巴瘤细胞的复制不受限制<sup>[35]</sup>。KCNH2是一种电压依赖性钾通道蛋白,特异性的阻断该通道可以明显抑制肿瘤的生长增殖。实验表明,KCNH2小分子抑制剂能够促进伤口愈合,为钾离子通道介导皮肤伤口愈合和再生提供了相关证据,有利于胃肠黏膜损伤的修复<sup>[36]</sup>。在神经传导中,乙酰胆碱酯酶(ACHE)可催化迷走神经释放的乙酰胆碱(Ach),并将其水解成乙酸及胆碱,影响胃肠的蠕动,终止信号刺激可阻断神经信号传递,刺激迷走神经可促进胃排空<sup>[37]</sup>。Ach主要通过烟碱和毒蕈碱受体参与各种活动,其中分布在胃壁细胞及中枢神经系统中的M1胆碱受体在维持胃肠道平滑肌收缩中发挥重要作用。通过毒蕈碱型胆碱受体M1(CHRM1)传递的信号可下调癌细胞中的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的表达并限制髓细胞生长,从而抑制胰腺肿瘤发展<sup>[38]</sup>。SCN5A主要负责心脏动作电位的启动和传递,对心肌产生心脏兴奋性和电刺激,当该靶点出现功能障碍时,过量的Na<sup>+</sup>会通过异常通道进入心肌细胞,从而出现QT间期延长综合征<sup>[10]</sup>。本研究SCN5A靶点由Swiss Target Prediction平台对化疗药物昂丹司琼进行药物分子结构预测得到,因此推测5-HT<sub>3</sub>AR导致QT间期延长的不良反应可能与该靶点有关,这为探索5-HT导致不良心脏反应提供了研究思路。

本研究运用网络药理学<sup>[39]</sup>和分子对接,探讨中药在缓解CINV中的作用,利用Cytoscape软件筛选

核心靶点、化合物及中药,得到PTGS1、NOS2、CHRM1、KCNH2和ACHE等核心靶点,以及SCN5A等不良反应的相关靶点,核心成分包括 $\beta$ -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、山柰酚和木犀草素,核心中药有甘草、丹参、钩藤、黄芩、延胡索等。本研究结果为今后中药抗肿瘤作用及缓解CINV的研究提供理论依据。本研究的优势在于相关数据来自权威数据库,然而研究结果依赖于软件计算,各中药成分的含量也有一定的限制,该结果还需要后续的动物实验及更多研究进一步验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Van Laar E S, Desai J M, Jatoti A. Professional educational needs for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): Multinational survey results from 2, 388 health care providers [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(1): 151-157.
- [2] Basch E, Hesketh P J, Kris M G, et al. Antiemetics: American society of clinical oncology clinical practice guideline update [J]. J Oncol Pract, 2011, 7(6): 395-398.
- [3] Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients [J]. Ann Oncol, 2016, 27: v119-v133.
- [4] dos Santos L V, Souza F H, Brunetto A T, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(17): 1280-1292.
- [5] 钟欢, 李杳瑶, 孙铜林, 等. 旋覆代赭汤防治化疗性呕吐的疗效观察及最佳配比研究 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(12): 10-13.  
Zhong H, Li Y Y, Sun T L, et al. Clinical effect of Xuanfu Daizhe decoction in prevention and treatment of chemotherapy-induced vomiting and the optimal ratio of inula britannica and ruddle [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2019, 35(12): 10-13.
- [6] 张宵庆, 冯正权. 橘皮竹茹汤佐治化疗相关性呕吐 30 例 [J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(3): 210.  
Zhang X Q, Feng Z Q. 30 Cases of chemotherapy related vomiting adjuvant treatment with Jupi Zhuru Tang [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2019, 54(3): 210.
- [7] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. Adv Drug Deliv Rev, 1997, 23

- (1/2/3): 3-25.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2020.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [9] 钟赣生. 中药学 [M]. 第4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.  
Zhong G S. *Chinese Herbal Medicine* [M]. 4th Ed. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2016.
- [10] Wilde A A M, Amin A S. Clinical spectrum of SCN5A mutations [J]. *JACC*, 2018, 4(5): 569-579.
- [11] Devi K P, Malar D S, Nabavi S F, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 1-10.
- [12] 龚自坤, 郑秋惠, 梅凯雁. 肿瘤化疗后恶心呕吐的中医治疗研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(9): 200-205.  
Gong Z K, Zheng Q H, Mei K Y. Progress in TCM treatment of nausea and vomiting after tumor chemotherapy [J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2020, 16(9): 200-205.
- [13] 李瑞奇, 苗明三. 药性温的现代研究及相互关系 [J]. *中医学报*, 2012, 27(11): 1456-1459.  
Li R Q, Miao M S. Modern research and relationship of warm Chinese medicine properties [J]. *China J Chin Med*, 2012, 27(11): 1456-1459.
- [14] Pastorino G, Cornara L, Soares S, et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12): 2323-2339.
- [15] Meng F C, Lin J K. Liquiritigenin inhibits colorectal cancer proliferation, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition by decreasing expression of runt-related transcription factor 2 [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 139-146.
- [16] 文丹, 廖媛, 李健春, 等. 异甘草素通过 Smad3/Arid2-IR/NF- $\kappa$ B 轴改善顺铂诱导的急性肾损伤小鼠炎症反应 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(6): 25-30, 46.  
Wen D, Liao Y, Li J C, et al. Effect of isoliquiritigenin on cisplatin-induced acute kidney injury in mice with inflammation through the Smad3/Arid2-IR/NF- $\kappa$ B axis [J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(6): 25-30, 46.
- [17] Liu L J, Gao H J, Wen T, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> attenuates AOM/DSS-induced colorectal tumorigenesis in mice via inhibition of intestinal inflammation [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 87-94.
- [18] 于潇, 祝琳琳, 刘婕, 等. 钩藤中单萜吲哚类生物碱成分及其药理活性的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(19): 6052-6065.  
Yu X, Zhu L L, Liu J, et al. Research progress on monoterpenoid indole alkaloids in *Uncariae Ramulus Cum Uncis* and their pharmacological activities [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(19): 6052-6065.
- [19] Shen J, Cheng J Z, Zhu S G, et al. Regulating effect of baicalin on IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 193-200.
- [20] Zhou T, Zhang A J, Kuang G, et al. Baicalin inhibits the metastasis of highly aggressive breast cancer cells by reversing epithelial-to-mesenchymal transition by targeting  $\beta$ -catenin signaling [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(6): 3599-3607.
- [21] Wan L, Zhao Y, Zhang Q, et al. Alkaloid extract of *Corydalis yanhusuo* inhibits angiogenesis via targeting vascular endothelial growth factor receptor signaling [J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2019, 19(1): 359.
- [22] Zhang J X, He S R, Wang J, et al. A review of the traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology of *Corydalis yanhusuo* [J]. *Nat Prod Commun*, 2020, 15(9): 1934578X2095775.
- [23] 林明珠, 赵岩, 蔡恩博, 等.  $\beta$ -谷甾醇对 H<sub>22</sub> 荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用 [J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(12): 1797-1800.  
Lin M Z, Zhao Y, Cai E B, et al. Anti-tumor effect of  $\beta$ -sitosterol in H<sub>22</sub> tumor-bearing mice [J]. *Chin J Public Health*, 2017, 33(12): 1797-1800.
- [24] 孙玉成, 刘晓巍, 片光哲.  $\beta$ -谷甾醇诱导人胃癌细胞自噬与凋亡的作用及机制研究 [J]. *中国医师杂志*, 2019 (6): 866-871.  
Sun Y C, Liu X W, Pian G Z. Effect and mechanism study on the autophagy and apoptosis induced by p-sitosterol in human gastric cancer cells [J]. *J Chin Phys*, 2019(6): 866-871.
- [25] Zhao H, Zhang X, Wang M, et al. Stigmasterol simultaneously induces apoptosis and protective autophagy by inhibiting Akt/mTOR pathway in gastric cancer cells [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629008.
- [26] Shin E J, Choi H K, Sung M J, et al. Anti-tumour effects of beta-sitosterol are mediated by AMPK/PTEN/HSP90 axis in AGS human gastric adenocarcinoma cells and xenograft mouse models [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 152: 60-70.
- [27] Bae H, Song G, Lim W. Stigmasterol causes ovarian cancer cell apoptosis by inducing endoplasmic reticulum and mitochondrial dysfunction [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 488.
- [28] Feng S M, Dai Z Q, Liu A N, et al.  $\beta$ -Sitosterol and stigmasterol ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis in mice fed a high fat Western-style diet [J]. *Food Funct*, 2017, 8(11): 4179-4186.

- [29] Kashyap D, Mittal S, Sak K, et al. Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: Recent advances [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(10): 12927-12939.
- [30] Yu J H, Li S, Guo J, et al. Farnesoid X receptor antagonizes Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in colorectal tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 640.
- [31] Lodhi S, Vadnere G P, Patil K D, et al. Protective effects of luteolin on injury induced inflammation through reduction of tissue uric acid and pro-inflammatory cytokines in rats [J]. *J Tradit Compl Med*, 2020, 10(1): 60-69.
- [32] Zang M D, Hu L, Zhang B G, et al. Luteolin suppresses angiogenesis and vasculogenic mimicry formation through inhibiting Notch1-VEGF signaling in gastric cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 913-919.
- [33] Palma-Barqueros V, Bohdan N, Revilla N, et al. *PTGS1* gene variations associated with bleeding and platelet dysfunction [J]. *Platelets*, 2021, 32(5): 710-716.
- [34] McEvoy L, Carr D F, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-induced upper gastrointestinal toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 684162.
- [35] Sho K, Takujiro H, Junichi F. Nitric oxide produced by NOS<sub>2</sub> copes with the cytotoxic effects of superoxide in macrophages [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 26: 100942.
- [36] Zhang W G, Bei M. Kcnh2 and Kcnj8 interactively regulate skin wound healing and regeneration [J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(6): 797-806.
- [37] 孙伟峰, 梁品. 迷走神经腹腔支在功能保留性胃切除术中的意义 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(10): 935-938.
- Sun W F, Liang P. Significance of celiac branch of the vagal nerve in function-preserving gastrectomy [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2020, 23(10): 935-938.
- [38] Renz B W, Tanaka T, Sunagawa M, et al. Cholinergic signaling via muscarinic receptors directly and indirectly suppresses pancreatic tumorigenesis and cancer stemness [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11): 1458-1473.
- [39] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. «网络药理学评价方法指南»解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of *Network Pharmacology Evaluation Method Guidance* [J]. *Chin Tradit Herb Drug*, 2021, 52(14): 4119-4129.

[责任编辑 刘东博]