

基于数据挖掘和网络药理学分析中药复方专利治疗胃癌的用药规律及作用机制

田超^{1,2}, 杨晨光^{1,2}, 许鹏^{1,2}, 康超^{1,2*}

1. 陕西省中医医院 肿瘤科, 陕西 西安 710003

2. 陕西省中医药管理局恶性肿瘤固本培元法重点实验室, 陕西 西安 710003

摘要: **目的** 基于数据挖掘和网络药理学探讨国家专利数据库的中药复方治疗胃癌的用药规律及作用机制。**方法** 检索中国专利公布公告网自建库至2023年10月治疗胃癌中药复方专利, 运用古今医案云平台和IBM SPSS Modeler将规范后的数据进行频次、中药属性、关联规则、聚类分析。运用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)获取白花蛇舌草、半枝莲和黄芪的有效成分及作用靶点; 用GeneCards、DrugBank、OMIM、PharmGkb、TTD数据库获得胃癌的疾病靶点; 运用R语言筛选出共同作用靶点; 采用STRING数据库构建靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络; 运用Cytoscape软件构建药物成分-疾病靶点网络图及筛选共同靶点中的核心靶点; 运用R语言进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 共纳入专利287项, 包含中药838味; 来源于24个省、市及自治区; 药性以温、平、寒为主; 药味以甘、苦、辛为主; 归经以脾、肝、肺为主; 高频单味药有白花蛇舌草、黄芪、甘草、白术、半枝莲等; 最常用药对是白花蛇舌草-黄芪和白花蛇舌草-半枝莲; 关联分析获得药组15个; 高频药物聚类分析获得3个核心药物组合。高频药对白花蛇舌草、半枝莲和黄芪有效成分44个, 272个作用靶点; 胃癌8961个靶点, 筛选得到共同靶点198个。KEGG通路富集分析得到83条相关通路, 主要富集在癌症信号通路、凋亡信号通路、P53信号通路等。**结论** 中药复方专利治疗胃癌有规律可循, 组方可寒温并用, 以补虚健脾, 解毒抑瘤为基本治法。其作用机制具有多成分、多靶点、多通路的特点。

关键词: 胃癌; 中药复方; 国家专利; 数据挖掘; 网络药理学; 配伍规律; 白花蛇舌草; 半枝莲; 黄芪

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)11-2499-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.11.005

Analysis of medication rules and mechanism of traditional Chinese medicine compound patent in treating gastric cancer based on data mining and network pharmacology

TIAN Chao^{1,2}, YANG Chenguang^{1,2}, XU Peng^{1,2}, KANG Chao^{1,2}

1. Department of Oncology, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

2. Key Research Laboratory of Malignant Tumor Consolidation and Cultivation, Shaanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

Abstract: Objective To analyze the medication rule and mechanism of traditional Chinese medicine compound of national patent database in treating gastric cancer based on data mining and network pharmacology. **Methods** The patent of TCM compound for treating gastric cancer from inception to October 2023 were searched by national patent database. The prescription database was established with Microsoft Excel software. The ancient and modern medical case cloud platform and IBM SPSS Modeler were used to perform attribute analysis, frequency analysis, association rule analysis, and cluster analysis. TCMSP was used to obtain the effective constituents and target sites of *Hedyoti Diffusae Herba*, *Scutellariae Barbatae Herba* and *Astragali Radix*. Disease targets of gastric cancer were obtained by GeneCards, DrugBank, OMIM, PharmGkb and TTD databases. R language was used to screen common targets. Target protein interaction PPI network was constructed using STRING database. Construct drug component-disease target network map and screen common target core targets using Cytoscape software. KEGG analysis using R language. **Results** A total of 287 TCM compound patents were included, including 838 Chinese herbs. They came from 24 provinces, municipalities and

收稿日期: 2024-04-01

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2023-JC-YB-803)

第一作者: 田超(1994—), 博士, 住院医师, 研究方向为中西医结合诊治恶性肿瘤。E-mail: tianchao9455@163.com

*通信作者: 康超(1986—), 硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合诊治恶性肿瘤。E-mail: 30291648@qq.com

autonomous regions. Their properties were mainly warm, average and cold, the tastes were mainly sweet, bitter and pungent. Drugs were mainly belong to spleen, liver and lung channel tropism. High-frequency single traditional Chinese medicines include *hedyotis diffusae*, *Astragalus membranaceus*, licorice, *atractylodes macrocephala* and *Scutellaria barbata*, etc. High-frequency drug pairs including "*Hedyoti Diffusae Herba-Astragali Radix*" and "*Hedyoti Diffusae Herba-Scutellariae Barbatae Herba*". The association rule analysis obtained 15 drug groups. Three core drug groups were obtained by cluster analysis of high-frequency drugs. There were 44 effective components and 272 targets of high frequency drug against *Hedyoti Diffusae Herba*, *Scutellariae Barbatae Herba* and *Astragali Radix*. There were 8 961 targets in gastric cancer, and 198 common targets were identified by screening. KEGG pathway enrichment analysis showed 83 related pathways, mainly concentrated in cancer signaling pathway, apoptosis signaling pathway, P53 signaling pathway, etc. **Conclusion** The treatment of gastric cancer with traditional Chinese medicine compound has an obvious rule. In the treatment of gastric cancer, the formula can be combined with cold and warm drugs, and the basic treatment is to enhance body function and inhibit tumor growth. The mechanism is characterized by multiple components, targets and pathways.

Key words: gastric cancer; traditional Chinese medicine compound; national patent; data mining; network pharmacology compatibility law; *Hedyoti Diffusae Herba*; *Scutellariae Barbatae Herba*; *Astragali Radix*

胃癌是发生在胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 2020年发病约108.9万例, 占2020年全球所有新发癌症的5.6%, 排在第5位^[1]。早期胃癌无典型症状^[2], 大多数初诊时即为晚期胃癌患者, 无法行根治性切除术。晚期胃癌治疗手段包括化疗、免疫、放疗、靶向和中医药治疗等, 中医药治疗在逆转化疗耐药、减轻放化疗不良反应、改善机体免疫、改善患者生存质量等方面有其独特优势^[3-5]。治疗胃癌的中药复方专利汇集了大量疗效显著的中药处方, 其用药规律、作用成分及机制还需深入研究。本研究通过对治疗胃癌的中药复方专利配伍规律及作用机制进行分析, 为中医药治疗胃癌提供思路和依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

基于中国专利公布公告平台将检索关键词“胃癌”“胃肿瘤”“积聚”“癥瘕”与“中药”“草药”“中草药”分别组合进行查询, 录入建库至2023年10月治疗胃癌的中药复方专利, 合并后去重、筛选。基于中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, Version 2.3)获取高频药对成分[口服生物利用度(OB)≥30%, 类药性(DL)≥0.18]及其作用靶点; 基于Uniport数据库(<https://www.uniprot.org/>)获取人类基因; 基于人类基因数据库(<http://www.Genecards.org/>)、DrugBank、PharmGkb、TTD、OMIM数据库获取胃癌疾病靶点。

1.2 数据筛选标准

纳入标准: ①治疗胃癌的中药复方; ②专利名称不含胃癌, 但申请中说明可以治疗胃癌。排除标准: ③外用剂型(外敷、膏药、熏蒸方等); ④茶、酒、食品及保健品类; ⑤摘要或说明书中未给出具体药

物组成; ⑥仅存在1味中药的专利; ⑦包含化学药的专利。

1.3 数据录入与规范

将专利名称、申请公布日、申请人、发明人、地址、药物组成、功效及剂型等信息录入Excel表格。参照《中国药典》(2020年版)^[6]和《中华本草》^[7]对不同药名、产地及炮制方法的中药统一规范化命名, 如“七叶一枝花/草河车”规范为“重楼”、“生地/生地黄”统一为“干地黄”等。出现的散、膏、丹、丸等, 则拆分为具体所含中药, 如“犀黄丸”拆分为“牛黄、麝香、乳香、没药”。由2位研究人员独立录入数据并校对, 第3人审核后构建治疗胃癌的中药复方专利数据库。

1.4 数据分析

运用Excel建立复方数据库, 对地区分布、申请公布时间进行分析。应用古今医案云平台V2.3.5对复方专利数据进行用药频次统计, 性味归经分析, 并对频次≥30的中药进行聚类分析, 聚类方法选择欧氏距离, 最长距离法。应用IBM SPSS Modeler 18.0对常用药对基于Apriori算法进行关联规则分析, 最小支持度阈值为6, 置信度70, 最大前项数为2; 并绘制链接范围≥15可视化关联规则网络图^[8]。

1.5 网络药理学分析

应用R4.1.2软件获取药物-疾病共同靶点, 绘制Venn图, 共同靶点进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, $P < 0.05$ 和 $Q < 0.05$ 认为具有显著性差异; 应用STRING 11.5数据库绘制蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, highest confidence(0.9)。应用Cytoscape 3.9.0软件绘制药物成分-疾病靶点网络图, 并分析核心靶点。

2 结果

2.1 一般资料

治疗胃癌的287项复方专利来源于24个省、市

及自治区,其中山东省最多包含108项,见图1。自1999年起申请专利数逐年增多,2015年达到顶峰,有58项,之后则逐年减少,见图2。

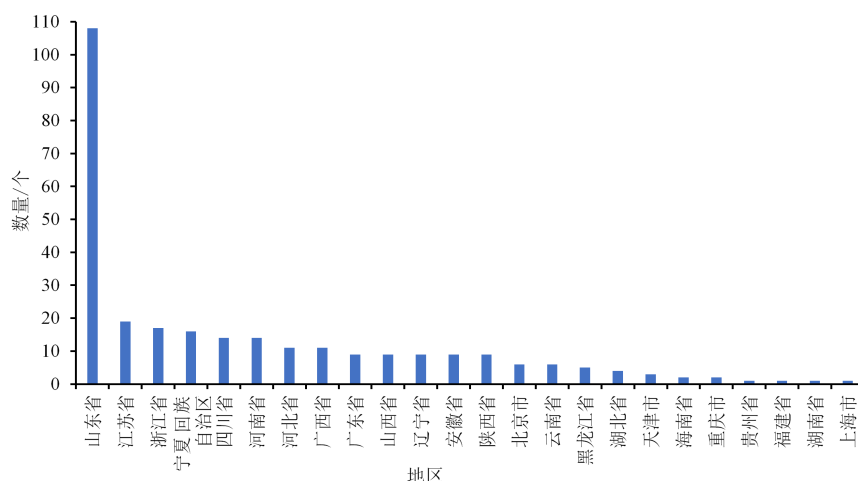


图1 申请地区分布

Fig. 1 Distribution of application area

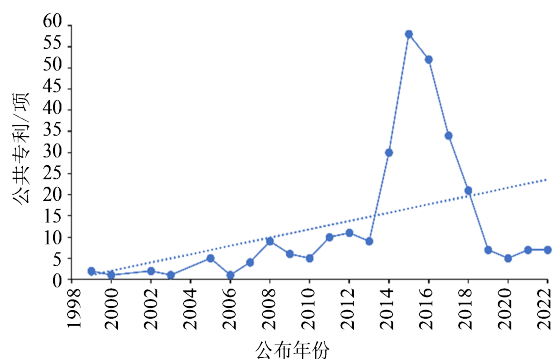


图2 申请公布时间分布

Fig. 2 Distribution of application for publication time

2.2 用药频次分析

287项治疗胃癌的复方专利共涉及中药838味,药物总频次3 986次,单项复方专利最多包含54味,最少是2味。高频用药前20味中药依次是白花蛇舌草(80次,27.87%)、黄芪(80次,27.87%)、甘草(78次,27.18%)、白术(75次,26.13%)、半枝莲(69次,24.04%)、茯苓(61次,21.25%)、党参(55次,19.16%)、当归(48,16.72%)、莪术(47,16.38%)、猕猴桃根(46,16.03%)等,见表1。

2.3 用药属性归经统计分析

属性归经中四气频次前3位为温(975次,24.46%)、平(784次,19.67%)、寒(590次,14.80%);五味前3位为甘(1 635次,41.02%)、苦(1 404次,35.22%)、辛(1 206次,30.26%);归经前3位为脾(1 675次,42.02%)、肝(1 595次,40.02%)、

肺(1 272次,31.91%)。见图3。

2.4 高频药对

分析发现使用最多的药对是“白花蛇舌草-黄芪”(39次)、“白花蛇舌草-半枝莲”(39次)。使用频次前10药对见表2。

表1 高频中药

Table 1 High frequency of traditional Chinese medicine

序号	药物	频次	频率/%
1	白花蛇舌草	80	27.87
2	黄芪	80	27.87
3	甘草	78	27.18
4	白术	75	26.13
5	半枝莲	69	24.04
6	茯苓	61	21.25
7	党参	55	19.16
8	当归	48	16.72
9	莪术	47	16.38
10	猕猴桃根	46	16.03
11	延胡索	45	15.68
12	白芍	45	15.68
13	薏苡仁	44	15.33
14	半夏	43	14.98
15	三七	42	14.63
16	陈皮	39	13.59
17	木香	39	13.59
18	麦冬	34	11.85
19	山楂	33	11.50
20	大枣	33	11.50

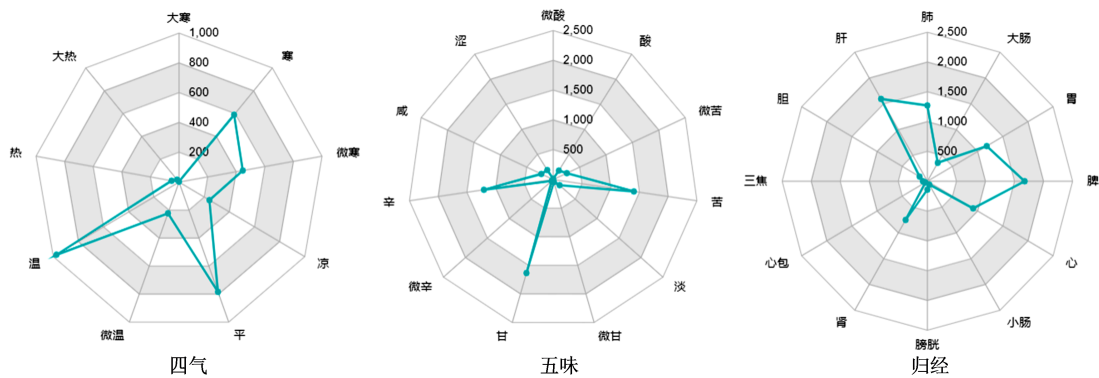


图3 属性归经雷达图
Fig. 3 Radar map of attribute homing

表2 高频药对

Table 2 High-frequency drug pairs		
序号	药对	频次
1	白花蛇舌草-黄芪	39
2	白花蛇舌草-半枝莲	39
3	黄芪-白术	35
4	甘草-白术	33
5	白花蛇舌草-甘草	32
6	白术-茯苓	32
7	黄芪-茯苓	32
8	黄芪-甘草	30
9	白术-党参	30
10	白花蛇舌草-白术	29
11	黄芪-半枝莲	29
12	白术-半枝莲	29
13	黄芪-党参	28
14	黄芪-当归	26
15	黄芪-白芍	25

表3 药物关联规则

Table 3 Association rules for drugs				
序号	前项	后项	置信度/%	支持度/%
1	茯苓-白花蛇舌草	黄芪	78.261	8.01
2	党参-甘草	白术	77.778	6.27
3	白术-白花蛇舌草	黄芪	75.862	10.11
4	半枝莲-甘草	白花蛇舌草	73.913	8.01
5	神曲	山楂	73.684	6.62
6	莪术-茯苓	黄芪	73.684	6.62
7	薏苡仁-黄芪	白花蛇舌草	73.684	6.62
8	当归-茯苓	黄芪	73.684	6.62
9	半夏-白花蛇舌草	半枝莲	72.727	7.67
10	茯苓-半枝莲	黄芪	72.222	6.27

2.5 药物关联规则分析

基于 Apriori 算法进行关联规则分析,最小支持度阈值为6,置信度70,最大前项数为2,按置信度百分比从高到低进行排序,得到15条药物间关联规则,前10项见表3;绘制链接范围 ≥ 15 可视化关联规则网络图,以反映项集之间的相互依存性和关联性,见图4。

2.6 高频用药聚类分析

运用古今医案云平台 V2.3.5 对频次 ≥ 30 的中药进行聚类分析,聚类方法选择欧氏距离,最长距离法,以图5中组间距9.75为界,得到3类药物组合。第1组:甘草;第2组:白花蛇舌草、半枝莲、猕猴桃根、大枣、半夏、山慈菇、山楂、鸡内金、仙鹤草、延胡索、三七;第3组:黄芪、白术、党参、茯苓、麦冬、当归、白芍、莪术、薏苡仁、陈皮、木香、香附,

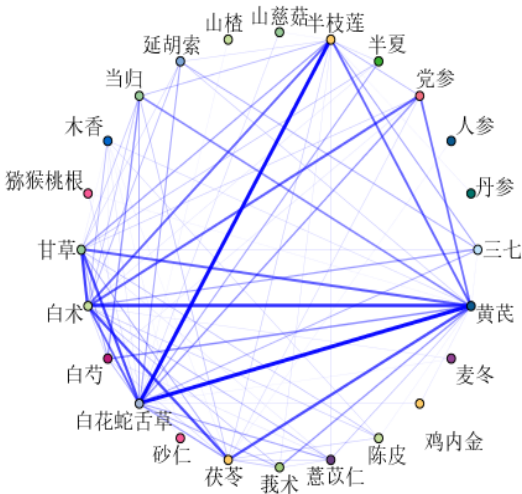


图4 药物关联规则网络
Fig. 4 Drug association rule network

见图5。

2.7 核心药对中药组合成分-靶点疾病网络

获得高频药对组合白花蛇舌草、黄芪、半枝莲有效成分44个,对应1292个靶点,去重后得到272个靶点;胃癌疾病靶点 GeneCards (8792)、

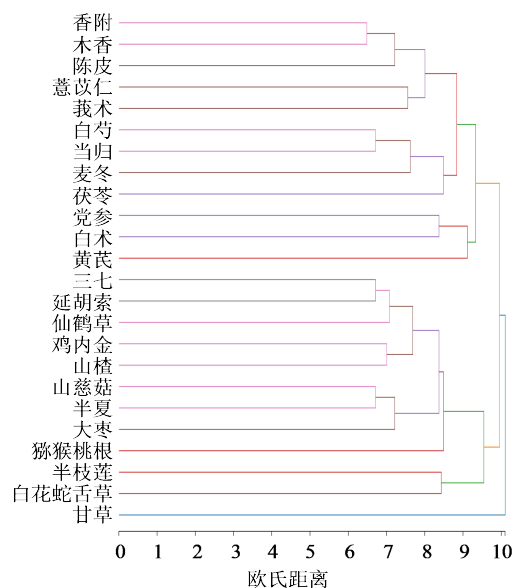


图5 高频药物聚类分析图

Fig. 5 Cluster analysis diagram of high frequency drugs

DrugBank (71)、OMIM (418)、PharmGkb (301)、TTD(40),去重后得到8 961个靶点。将中药靶点与疾病靶点取交集后得到共同靶点 198 个。中药-成分-靶点-疾病网络见图6。

2.8 PPI网络核心靶点

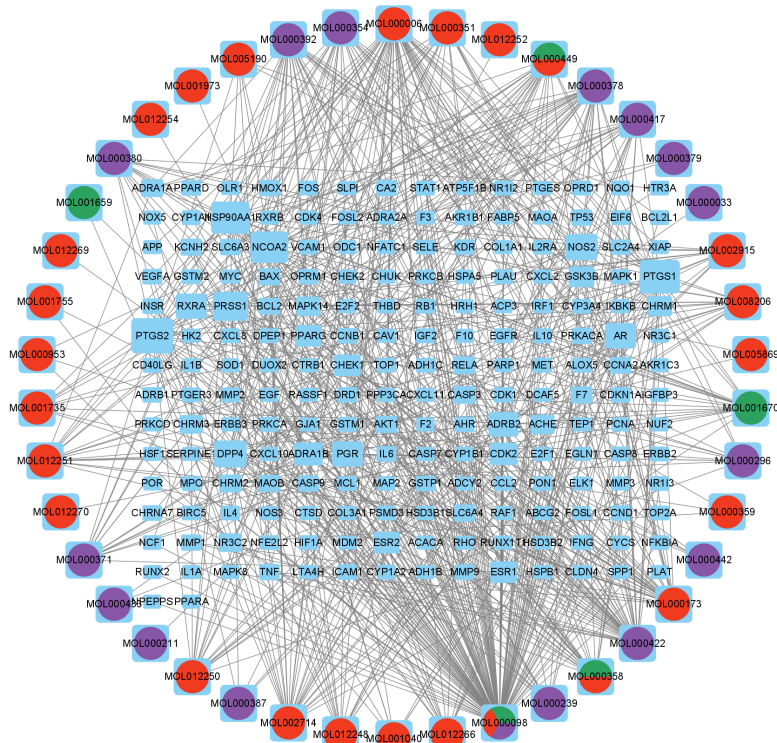
将白花蛇舌草、黄芪、半枝莲与胃癌共同靶点输入 STRING 数据库生成 PPI 网络,并通过 Cytoscape3.9.0 软件分析核心基因靶点包含有 TP53、MAPK1、ESR1、HIF1A、MAPK14、MYC、FOS、AKT1、HSP90AA1、RB1、CCND1、RELA、TNF、NR3C1、STAT1,见图7。

2.9 KEGG通路富集分析结果

对白花蛇舌草、黄芪、半枝莲治疗胃癌的 198 个共同靶点进行KEGG通路富集分析,得到83条相关通路,主要富集在癌症信号通路、凋亡信号通路、P53信号通路等,见图8。

3 讨论

中医古籍并未有胃癌病名记载,但依据临床症状可将“胃癌”归属于中医的“胃脘痛”“反胃”“积聚”“癥积”“伏梁”等范畴。胃癌的基本病机为本虚标实,饮食内伤、外感六淫或情志不遂等损伤脾胃,导致脾胃虚弱,与痰、瘀、浊等癌毒相关病理产物纠结,聚结成有形积块^[9-10]。中医药在治疗胃癌上有着丰富的经验和显著疗效,在如今中西医并重的诊疗模式下发挥了巨大的作用。



蓝色矩形-基因靶点;绿色饼图-白花蛇舌草;紫色-黄芪;红色-半枝莲。

Blue square-gene targets; green circle-Hedyoti Diffusae Herba; purple-Astragali Radix; red-Scutellariae Barbae Herba.

图6 白花蛇舌草、黄芪、半枝莲治疗胃癌药物成分-疾病靶点网络

Fig. 6 Network of drug components and disease targets of Hedyoti Diffusae Herba, Astragali Radix and Scutellariae Barbae Herba in treatment of gastric cancer

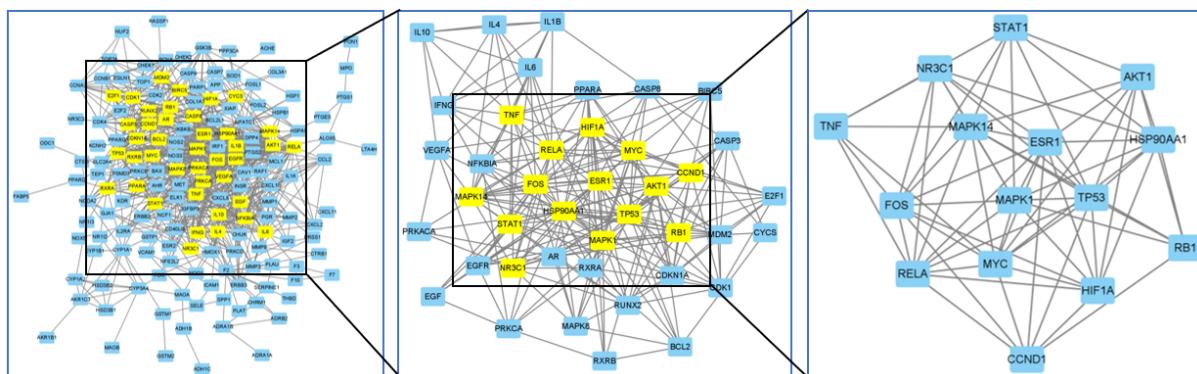


图7 白花蛇舌草、黄芪、半枝莲治疗胃癌靶点PPI网络核心靶点

Fig. 7 Core target of PPI network in treatment of gastric cancer targets by *Hedyoti Diffusae Herba*, *Astragali Radix* and *Scutellariae Barbatae Herba*

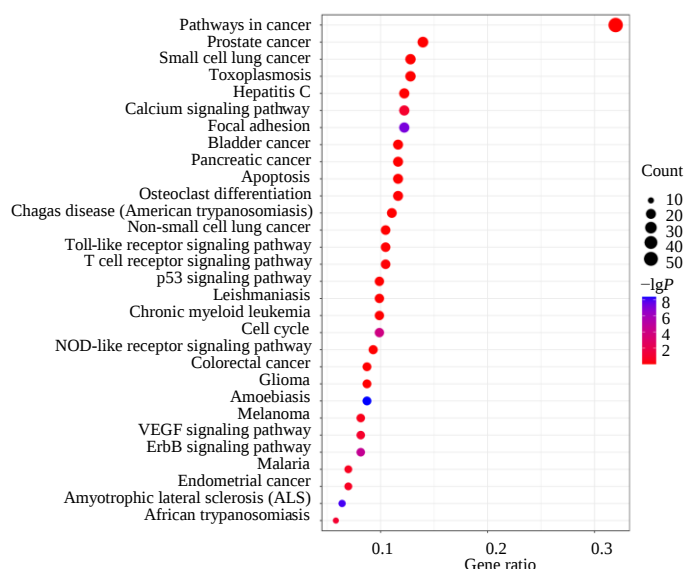


图8 白花蛇舌草、黄芪、半枝莲治疗胃癌靶点KEGG富集分析

Fig. 8 KEGG enrichment analysis in treatment of gastric cancer targets by *Hedyoti Diffusae Herba*, *Astragali Radix* and *Scutellariae Barbatae Herba*

本研究分析治疗胃癌的中药复方专利287项, 包含838味中药。四气频次前3位为温(975次, 24.46%)、平(784次, 19.67%)、寒(590次, 14.80%), 可见用药寒温并用, “以平为期”, 治病以调整阴阳、达到机体平衡为目的^[11]。五味前3位为甘(1 635次, 41.02%)、苦(1 404次, 35.22%)、辛(1 206次, 30.26%); 归经前3位为脾(1 675次, 42.02%)、肝(1 595次, 40.02%)、肺(1 272次, 31.91%)善用入肝、脾、肺之药, 健脾理气, 调畅气机, 气机通畅, 则脾胃功能恢复, 正气充足, 驱散癌毒。

高频用药前5味中药依次是白花蛇舌草、黄芪、甘草、白术、半枝莲; 常见药对是“白花蛇舌草-黄芪”“白花蛇舌草-半枝莲”“黄芪-白术”等。白花蛇舌草、黄芪、半枝莲、白术、甘草配伍, 具有健脾益气, 清热解毒, 扶正抑瘤的功效。胃癌的发生多为

正虚邪实, 癌毒侵犯, 因此在治疗上以黄芪、白术、甘草健脾补虚, 加以解毒抑瘤的中药白花蛇舌草、半枝莲, 共达扶正抑瘤的目的。白花蛇舌草有清热解毒、利湿通淋的功效^[6]; 具有黄酮类、萜类、蒽醌类、甾醇类、多糖类、挥发油等活性成分, 可以通过磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B(P13K-Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、信号传导及转录激活蛋白(STAT)、血管内皮生长因子(VEGF)等信号通路抑制胃癌、肠癌、肺癌、宫颈癌、前列腺癌及乳腺癌等多种肿瘤生长^[12-13]。白花蛇舌草可以抑制胃癌细胞MNK-45、SGC-7901增殖, 促进凋亡, 促进荷瘤小鼠免疫功能^[14-16]。黄芪有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌的功效^[6]; 主要化学成分是多糖类、皂苷类和黄酮类, 黄芪多糖和黄芪皂苷可以从调节肿瘤免疫, 抑制细

胞增殖、侵袭和转移,诱导细胞凋亡,抗血管和淋巴管新生等方面起到抗肿瘤作用^[17-18]。甘草有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药的功效^[6];包含甘草次酸、甘草查尔酮A、甘草苷、异甘草素、光甘草定、甘草甜素、甘草素、甘草黄酮等多种有效成分,可以通过诱导细胞凋亡、干扰细胞周期、诱导自噬、调节免疫、调控多种信号通路来抑制胃癌、肠癌、肝癌、乳腺癌等多种肿瘤进展^[19]。异甘草素可以通过抑制PI3K-Akt通路降低胃癌细胞的顺铂耐药性而提高抑制作用,甘草次酸可以通过PI3K-Akt-mTOR通路抑制胃癌细胞SGC7901增殖,促进凋亡^[20-21]。白术有健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎的功效^[6];包含苍术酮、白术多糖及白术内酯I等多种有效成分,可以通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,促进凋亡,调节免疫等多种途径对胃癌、乳腺癌、结直肠癌、肝癌、卵巢癌等起到抑制作用^[22]。半枝莲有清热解毒、化瘀利尿的功效^[6];主要成分有黄酮类、多糖类、二萜类、挥发油类等,可能通过抑制肿瘤细胞增殖、转移、侵袭与分化,诱导自噬和凋亡,抗肿瘤血管生成,调节机体免疫功能等作用^[23]。半枝莲多糖、总黄酮在细胞及小鼠水平都有抗胃癌细胞增殖,促进胃癌细胞凋亡的作用^[24-25]。文献研究显示各个高频中药均显示出较好的抗肿瘤活性,也凸显出其用药频率相对较多的治疗优势。

对频次 ≥ 30 的中药聚类分析,得到3类有效中药组合。第1组合只有甘草一味药,即可补虚解毒、缓急止痛,又素有“国老”之美称,缓和药物毒性、烈性以减轻不良反应,甘草含有多种有效成分,具有抗肿瘤作用,广泛用于肿瘤的治疗^[18]。第2组合由白花蛇舌草、半枝莲、猕猴桃根、大枣、半夏、山慈菇、山楂、鸡内金、仙鹤草、延胡索、三七组成,这组种药多由解毒抑瘤药组成,重在抑制肿瘤,其中白花蛇舌草、半枝莲、猕猴桃根、山慈菇是治疗肿瘤的常用药,配伍半夏、山楂、鸡内金、仙鹤草以健脾祛湿更凑抑瘤之效。该组合配伍可以用于癌毒较盛,体质较好的胃癌患者。第3组合由黄芪、白术、党参、茯苓、麦冬、当归、白芍、莪术、薏苡仁、陈皮、木香、香附构成。这组配伍与香砂六君子相似,有益气健脾,行气化痰之效,又以香附疏肝解郁,兼以当归、白芍、莪术补血活血。研究表明,香砂六君子汤主要成分包括皂苷类、内酯类、挥发油类、多糖类、有机酸类等,具有保护胃黏膜、提高胃蛋白酶活性、调节胃肠功能、抑制胃癌细胞增殖、促进胃癌细胞

凋亡等作用^[26]。对改善患者胃肠功能,预防肿瘤复发转移有重要意义。

高频药对核心药物白花蛇舌草、黄芪、半枝莲进行网络药理学分析发现在治疗胃癌的作用机制上具有多成分,多靶点,多通路的整体调节作用。作用靶点较多的有效成分有槲皮素、木犀草素、山柰酚等;作用较为显著的靶点有P53、MAKP1、AKT1等;有效作用信号通路可能为癌症信号通路、凋亡信号通路、P53信号通路等。P53通过作为转录因子调节各种类型的细胞过程来抑制癌症的发展,发挥着核心作用,P53的激活导致细胞周期停滞,启动兔抗人单克隆抗体(Bax)、细胞凋亡相关基因天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(Caspase-3)等蛋白,从而促进肿瘤细胞凋亡。研究表明槲皮素可以通过激活P53/AMPK/mTOR信号通路蛋白表达,促进胃癌细胞凋亡^[27]。槲皮素可能通过抑制AKT信号通路,抑制人胃癌细胞系SGC-7901的上皮间质转化^[28]。山柰酚可以抑制胃癌细胞MKN28和SGC7901增殖,下调p-AKT、Bcl-2、p-ERK和cox-2的表达,增加Bax、Caspase-9、Caspase-3和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)蛋白表达,进而促进胃癌细胞凋亡^[29]。

综上,本研究通过数据挖掘方法,分析治疗胃癌的中药复方专利的性味归经、高频用药和用药配伍规律,反映出中药复方专利治疗胃癌有一定规律可循。并利用网络药理学手段分析了白花蛇舌草、黄芪、半枝莲治疗胃癌的多成分,多靶点,多通路的作用机制。期望可以为胃癌的临床用药以及相关研究提供一定的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 宋厚盼,刘恒铭,仇婧玥,等.胃癌发病关键基因调控网络构建及其靶向治疗中药活性成分筛选研究[J].中草药, 2021, 52(22): 6939-6952.
- [3] Song H P, Liu H M, Qiu J Y, et al. Construction of regulatory network of key genes in gastric cancer and screening of active components of traditional Chinese medicine for targeted therapy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(22): 6939-6952.
- [3] 李凯. CACA胃癌整合诊治指南(精简版) [J]. 中国肿瘤

- 临床, 2022, 49(14): 703-710.
- Li Kai. China Anti-Cancer Association guidelines for holistic integrative management of gastric cancer (Lite Version) [J]. Chin J Clin Oncol, 2022, 49(14): 703-710.
- [4] 乔云凤, 陈希琦, 解广东, 等. IV期胃癌的中西医治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(4): 571-575.
- Qiao Y F, Chen X Q, Xie G D, et al. Research progress on treatment of stage iv gastric cancer with traditional Chinese and western medicine [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2022, 28(4): 571-575.
- [5] 李俊娇, 刘先勇. 近5年中医药治疗中晚期胃癌研究进展 [J]. 河北中医, 2020, 42(2): 312-316.
- Li J J, Liu X Y. Research progress of Chinese medicine in the treatment of advanced gastric cancer in recent 5 years [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2020, 42(2): 312-316.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volumn I. 2020.
- [7] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- Editorial Board of Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine. *Chinese Materia Medica* [M] Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1999.
- [8] 喻梅, 于健. 数据分析与数据挖掘 [M]. 第2版. 北京: 清华大学出版社, 2020.
- Yu M, Yu J. *Data Analysis and Data Mining* [M]. 2nd ed. Beijing: Tsinghua University Press, 2020.
- [9] 许雯雯, 张锋利. 晚期胃癌的中医药治疗进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(17): 199-202.
- Xu W W, Zhang F L. Progress in traditional Chinese medicine in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Chin Med Mod Dis Educ China, 2022, 20(17): 199-202.
- [10] 杨晶, 曾普华, 郇文辉, 等. 曾普华从“癌毒致虚”论治胃癌的学术经验 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(8): 1264-1267.
- Yang J, Zeng P H, Gao W H, et al. To explore Zeng puhua's academic experience in the treatment of gastric cancer based on the theory of "cancer toxicity causing deficiency" [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2021, 41(8): 1264-1267.
- [11] 李念, 郝旭曼, 郭珊珊, 等. 刘启泉“以平为期”治疗胃癌前病变用药经验 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 110-112.
- Li N, Hao X M, Guo S S, et al. Medication experience of Liu Qiquan in treating precancerous lesions of gastric cancer with "taking balance as goal" [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(3): 110-112.
- [12] 李梓盟, 张佳彦, 李菲, 等. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2021, 38(2): 74-79.
- Li Z M, Zhang J Y, Li F, et al. Research progress on chemical components and pharmacological action of *Hedyotis diffusa* in treating cancer [J]. Inf Tradit Chin Med, 2021, 38(2): 74-79.
- [13] 王信, 马传江, 杨培民, 等. 白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2420-2427.
- Wang X, Ma C J, Yang P M, et al. Research progress on anti-inflammatory and anti-tumor effects of *Hedyotis diffusa* [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(19): 2420-2427.
- [14] 杜洋, 邵淑丽, 焦凯贺, 等. 白花蛇舌草对人胃癌细胞 MNK-45 线粒体膜电位及凋亡相关基因表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(2): 171-175.
- Du Y, Shao S L, Jiao K H, et al. Effects of *Hedyotis diffusa* on mitochondrial membrane potential and expressions of apoptosis-related genes in human gastric cancer cell line MNK-45 [J]. Chin J Appl Physiol, 2020, 36(2): 171-175.
- [15] 焦凯贺, 邵淑丽, 陈丽, 等. 白花蛇舌草诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(7): 3060-3065.
- Jiao K H, Shao S L, Chen L, et al. *Hedyotis diffusa* induce apoptosis of the gastric cancer SGC-7901 cell [J]. Genom Appl Biol, 2018, 37(7): 3060-3065.
- [16] 刘建璇, 李会影, 苗光新, 等. 白花蛇舌草注射液抗肿瘤和免疫调节作用实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(S1): 22-23.
- Liu J X, Li H Y, Miao G X, et al. Experimental study on antitumor activities and immunity regulation of *Hedyotis diffusa* Willd injection [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2008, 15(S1): 22-23.
- [17] 邹衡, 丁磊, 黎晶晶, 等. 黄芪甲苷抗肿瘤研究的新进展 [J]. 药物生物技术, 2019, 26(6): 547-551.
- Zou H, Ding L, Li J J, et al. Progress in AS-IV anti-cancer research [J]. Pharm Biotechnol, 2019, 26(6): 547-551.
- [18] 毛倩倩, 林久茂. 黄芪多糖抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中医药通报, 2020, 19(4): 69-72, 34.
- Mao Q Q, Lin J M. Advances on the antitumor effect of *Astragalus polysaccharides* [J]. Tradit Chin Med J, 2020, 19(4): 69-72, 34.
- [19] 徐卓, 陈颖翀, 林龙飞, 等. 异甘草素抗肿瘤新型给药系统的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5806-5815.
- Xu Z, Chen Y C, Lin L F, et al. Research progress on antitumor new drug delivery system of isoliquiritigenin

- [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(17): 5806-5815.
- [20] 刘景华, 赵阳, 李宾, 等. 甘草次酸对胃癌细胞 SGC7901 增殖、凋亡及 PI3K-Akt-mTOR 通路的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(12): 2444-2449.
- Liu J H, Zhao Y, Li B, et al. Effects of glycyrrhetic acid on proliferation, apoptosis, and PI3K-AKT-mTOR pathway of gastric cancer cells SGC7901 [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(12): 2444-2449.
- [21] 姜蕾, 刘大宁. 异甘草素通过抑制 PI3K/PKB 通路降低胃癌细胞的顺铂耐药性 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1094-1098, 1103.
- Jiang L, Liu D N. Isoliquiritigenin reduces cisplatin resistance of gastric cancer cells by inhibiting PI3K/PKB pathway [J]. J Mol Diagn Ther, 2022, 14(7): 1094-1098, 1103.
- [22] 许飞, 李学军. 白术的抗肿瘤作用及临床应用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(8): 798-801.
- Xu F, Li X J. Research progress on anti-tumor effect and clinical application of *Atractylodes macrocephala* [J]. J Xinxiang Med Univ, 2021, 38(8): 798-801.
- [23] 宋彤昕, 贺明帅, 吕佳霖, 等. 半枝莲化学成分及抗肿瘤作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10): 126-133.
- Song T X, He M S, Lyu J L, et al. Research progress on chemical constituents of *Scutellaria barbata* [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(10): 126-133.
- [24] 张锋, 吴震, 徐宁, 等. 半枝莲总黄酮调控 MIIP 对人胃癌细胞 AGS 增殖、凋亡和放疗敏感性的作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 686-692.
- Zhang F, Wu Z, Xu N, et al. Effects of total flavonoids of *Scutellaria barbata* on proliferation, apoptosis and radiotherapy sensitivity of gastric cancer cell AGS by regulating MIIP [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(4): 686-692.
- [25] 陈爱东, 朱正日, 陈东麟. 半枝莲多糖对小鼠胃癌模型中 P21 和 VEGF 表达的影响 [J]. 中国药物经济学, 2013, 8(6): 296-297.
- Chen A D, Zhu Z R, Chen D L. Effect of *Scutellaria barbata* polysaccharide on the expression of P21 and VEGF in mouse gastric cancer model [J]. China J Pharm Econ, 2013, 8(6): 296-297.
- [26] 周恩慧, 许二平, 张楠, 等. 香砂六君子汤防治胃癌的临床与实验研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(4): 221-227.
- Zhou E H, Xu E P, Zhang N, et al. Xiangsha Liu junzitan for prevention and treatment of gastric cancer: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(4): 221-227.
- [27] 李欣, 林明哲, 赵久达. 槲皮素对胃癌相关 p53/AMPK/mTOR 信号通路的影响 [J]. 天津医药, 2021, 49(11): 1143-1147.
- Li X, Lin M Z, Zhao J D. Effects of quercetin on p53/AMPK/mTOR signaling pathway related to gastric cancer [J]. Tianjin Med J, 2021, 49(11): 1143-1147.
- [28] 许振. 槲皮素对人胃癌细胞系 SGC-7901 上皮间质转化作用的初步研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- Xu Z. Preliminary study on the effect of quercetin on epithelial-mesenchymal transition of human gastric cancer cell line SGC-7901 [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2017.
- [29] 宋海彬. 山柰酚在体内和体外抑制胃癌生长的实验研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2016.
- Song H B. Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth: An *in vitro* and *in vivo* study [D]. Harbin: Harbin Medical University, 2016.

[责任编辑 齐静雯]