

## • 数据挖掘与循证医学 •

## 基于数据挖掘和网络药理学的中医药治疗肺结节用药规律及作用机制分析

董敬<sup>1</sup>, 彭小芸<sup>1</sup>, 付西<sup>1</sup>, 任益锋<sup>1</sup>, 张龙飞<sup>1</sup>, 李林炯<sup>1</sup>, 祝捷<sup>2</sup>, 由凤鸣<sup>1,2\*</sup>

1. 成都中医药大学附属医院, 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610075

2. 成都中医药大学肿瘤研究所, 四川 成都 610075

**摘要:** 目的 探究中医药治疗肺结节 (pulmonary nodule, PN) 的用药规律, 预测核心药物组合的潜在作用机制, 以期为后续实验研究和临床应用提供依据和参考。方法 检索中英文数据库中关于中医药治疗肺结节的文献, 并进行归纳总结, 构建肺结节处方数据库, 运用 R 语言对方剂进行频次统计和关联规则、聚类分析。利用网络药理学方法预测核心药物的潜在作用靶点和通路, 从 TCMSP 数据库和 OMIM 等数据库中分别获取药物与肺结节相关的靶点, 取交集靶点后上传至 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质互作网络, 导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 运用 Network Analyzer 工具计算网络拓扑参数并得到关键靶点。最后通过分子对接技术对关键成分与靶点进行反向验证。结果 数据库共筛选得到 53 首处方, 涉及 213 味中药, 统计发现这些中药多味甘、苦, 性寒, 归肺经。关联规则分析提示甘草与茯苓、半夏是具有强关联性的 3 组合药对。核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”与肺结节的交集靶点 85 个, 经拓扑分析得到其治疗肺结节的 17 个关键靶点, 包括转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1, AKT1) 等。基于 DIVID 平台进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析, 提示主要涉及肿瘤相关信号通路如癌症中的蛋白多糖 (proteoglycans in cancer)、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 以及病毒相关通路如乙型肝炎 (hepatitis B)、卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection) 和糖尿病并发症中晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE) 信号通路等多种复杂信号通路。分子对接结果显示关键活性成分与靶点对接良好, 其中黄芩素与 MAPK3 结合性最好。结论 中医药治疗肺结节组方用药多以健脾益肺、行气化痰、活血祛瘀为主, 辅以清热散结的同时, 注重调畅气机; 其核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”治疗肺结节的潜在靶点和作用机制主要参与炎症反应、免疫调控等生物学过程, 为中医药治疗肺结节提供理论依据, 以及进一步发掘其潜在作用机制提供方向。

**关键词:** 中医药; 肺结节; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 用药规律; 作用机制; 甘草-茯苓-半夏

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)20-6544-14

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.20.027

## Medication regularity and mechanisms of traditional Chinese medicine in treatment pulmonary nodule: A study based on data mining and network pharmacology

DONG Jing<sup>1</sup>, PENG Xiao-yun<sup>1</sup>, FU Xi<sup>1</sup>, REN Yi-feng<sup>1</sup>, ZHANG Long-fei<sup>1</sup>, LI Lin-jiong<sup>1</sup>, ZHU Jie<sup>2</sup>, YOU Feng-ming<sup>1,2</sup>

1. Sichuan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Regulation of Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2. Cancer Institute, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

**Abstract: Objective** To explore the medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of pulmonary nodule (PN) and predict the potential mechanism of core herbs combination, so as to provide a reference basis for future experimental research and clinical application. **Methods** Literature on the treatment of pulmonary nodules by traditional Chinese medicine was retrieved from

收稿日期: 2022-04-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074315); 四川省科技厅重大科技专项项目 (2022ZDZX0022)

作者简介: 董敬 (1997—), 女, 硕士在读, 从事中医药防治肿瘤病证的临床研究。E-mail: dj7960doc@163.com

\*通信作者: 由凤鸣, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治肿瘤的基础与临床研究。E-mail: yfmdoc@163.com

Chinese and English databases and summarized, and a lung nodules prescription database was constructed. The R language was employed to perform frequency statistics, association rules and cluster analysis of prescriptions. The network pharmacology method was used to predict the potential targets and pathways of core herbs. Then the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) database was used to retrieve TCMS and collect the corresponding targets. In addition, the targets related to PN were obtained from the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database. The intersection targets were selected and uploaded to search tool for the retrieval of interacting genes/proteins (STRING) database to construct a protein-protein interaction network, which was imported into Cytoscape 3.7.2 software. Network Analyzer was used to calculate network topology parameters and obtain key targets. Finally, the interactions between the obtained core ingredients and targets were verified by reverse molecular docking technology. **Results** A total of 53 formulas were screened from the database, mainly involving 213 TCMS. The statistics indicated that most TCMS were sweet and bitter in taste, cold in nature, and attributed to the lung meridian. The results of association rule analysis showed that Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) had strong correlation with Fuling (*Poria*) and Banxia (*Pinelliae Rhizoma*). There were 85 intersection targets between the core herb combination “*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Poria-Pinelliae Rhizoma*” and PN, and 17 key targets in the treatment of PN were obtained by topological analysis, including signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), serine/threonine kinase 1 (AKT1), etc. The Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was performed based on the database for annotation, visualization and integrated discovery (DAVID) platform and found that many targets were enriched in tumor-related pathways, such as proteoglycans in cancer, interleukin-17 (IL-17) signaling pathway, and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, etc. While some other targets were enriched in virus-related pathways such as hepatitis B, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection, as well as several other pathways such as advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE) signaling pathway in diabetic complications. The molecular docking revealed promising results for key active ingredients in the form of effective binding with corresponding targets, and baicalein had the best binding ability with MAPK3. **Conclusion** The TCM in the treatment of PN mainly focused on invigorating spleen and tonifying lung, moving *qi* and resolving phlegm, activating blood to resolve stasis, clearing heat and dispelling nodules, as well as regulating *qi* activity. The potential therapeutic targets and mechanism of the core herbs combination “*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Poria-Pinelliae Rhizoma*” in the treatment of PN were mainly involved in various biological processes such as immune regulation and inflammatory responses, which may provide the theoretical basis for TCM in the treatment of PN, and the direction for further study of the potential mechanism.

**Key words:** traditional Chinese medicine; pulmonary nodule; data mining; network pharmacology; molecular docking; compatibility rules; mechanism of action; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Poria-Pinelliae Rhizoma*

肺结节 (pulmonary nodule, PN) 是经影像学检查肺部存在直径 $\leq 3$  cm 的局灶性、类圆形阴影, 可多发或孤立存在, 但不伴有肺不张、肺门淋巴结肿大及胸腔积液等的一种疾病<sup>[1]</sup>。随着胸部 CT 技术的进步与健康体检的普及, 肺结节检出率逐年增高。更重要的是, 肺结节已成为肺癌诊治前移的关键端口<sup>[2]</sup>, 严格把控肺结节的早诊早治对于改善肺癌患者预后和降低死亡率具有重要意义。然而, 现行肺结节的西医诊疗策略以“随访-监测”为主, 不仅缺乏有效的干预措施, 且循环往复的过度诊疗甚至会持续加重患者的心理和经济负担<sup>[1,3-6]</sup>。近年来, 大量临床研究已证实中医药在肺结节防治中疗效确切且具有独特优势<sup>[7-13]</sup>, 但由于中药复方成分的复杂性和药效物质基础及分子机制的散在性, 限制了从中医视角下对肺结节的临床干预策略要点和诊疗体系形成的系统性再认识。本研究拟联合数据挖掘和网络药理学综合分析中医药治疗肺结节的临床用药规律, 深入探究核心药物组合治疗肺结节的潜在靶

点与机制, 以期对肺结节的临床诊治及管理提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献检索与整理

通过计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (Sinomed)、PubMed 等数据库, 收集中药或中成药治疗肺结节的文献, 语言种类限定为中文与英文。通过主题词与自由词结合的方式对检索词进行限定, 以“中医”“中药”“中医药”“中医治疗”“论治”“肺结节”为检索词检索中文数据库, 以“medicine, Chinese traditional”“pulmonary nodule”等检索词检索英文数据库, 检索年限为建库至 2021 年 11 月。

文献纳入标准: (1) 中药或中成药治疗肺结节符合《肺结节诊治中国专家共识 (2018 年版)》诊断标准; (2) 药物组成及临床疗效确切, 且不联合其他治疗手段的临床研究、名老中医经验、病案分

析等类型的文献；(3) 不限定药物剂型、剂量和治疗疗程等用药方式。文献排除标准：(1) 治疗肺结节病的相关文献主题或疾病概念与肺结节相混淆；(2) 理论探讨、综述与系统评价、动物实验研究等研究类型文献；(3) 使用中药外治法、联合化学药或其他非中药治疗、药物记录不明确或研究单味中药的文献。

## 1.2 建立处方数据库

运用 Endnote X20 软件进行文献管理和系统查重，通过阅读题目、摘要和全文确定最终纳入文献。3 名研究者根据纳排标准独立筛选文献、提取数据，重复的文献及处方只纳入 1 次，遇到分歧时组内讨论或由第 4 名研究者进行裁决。运用 Microsoft Excel 2019 建立肺结节处方数据库，并对文献所提及肺结节类型与相关检查结果进行摘录。参考《中国药典》2020 年版和《中药大辞典》第 2 版，对中药名称进行规范化处理，如将“半夏”“法半夏”“清半夏”“姜半夏”统一规范为“半夏”；“天龙”统一规范为“壁虎”等；若仅因炮制方法或产地不同而存在较大药性差别的中药予以保留，如“地黄”与“熟地黄”；为令数据更具典型性，去除对性味的修饰词，如微苦、微寒统一为苦、寒。

## 1.3 数据分析

将规范化后的肺结节处方数据库中的中药处方数据导入 R 语言 (3.6.3 版本) 进行药物和性味归经频次分析、高频药物关联规则分析、系统聚类分析，并实现可视化。利用 base 包中的 table 函数进行频数统计；利用 dplyr 包中的 arrange 函数将药物、四气、五味、归经分别按频数进行排序并利用 fmsb 包中的 radarchart 函数绘制雷达图；利用 arules 包中的 apriori 函数进行关联规则分析，支持度 (support) 表示二者同时在总体中出现的概率；前者出现的情况下后者出现的概率以置信度 (confidence) 表示，用符号=>表示；提升度 (lift) 则代表在含有前者的条件下，且同时含有后者的概率，提升度>1 为有效的强关联规则，而提升度越高说明该药对存在的可靠性越强。利用 base 包中的 sort 函数将药对按照支持度进行排序并利用 circlize 包中的 chordDiagram 函数绘制弦图；利用 stats 包中的 hclust 函数实现聚类算法，利用 factoextra 包中的 fviz\_dend 绘制树状图。将核心药物组合输入 TCMSP 平台 (<http://tcmssp.com/tcmssp.php>)，以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  为条件，并且符合

类药性 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  进行筛选，得到活性成分进行汇总，之后利用 Uniprot 数据库 (<http://www.uniprot.org/>)，筛选人类 (homo sapiens) 靶蛋白，并校正靶标蛋白所对应的基因名称，去重后汇总相关靶点。以疾病名称 “pulmonary nodule” 为关键词，分别通过 Gencards (<http://www.genecards.org>)、OMIM (<http://www.omim.org>)、KEGG (<http://www.kegg.jp/>) 等数据库进行疾病靶点基因的检索及筛选，合并后再去重，得到肺结节的疾病靶点。利用 R 语言 ggplot2 包绘制韦恩图，得到核心药物组合与肺结节靶点的交集，即核心药物组合治疗肺结节的潜在作用靶点。将潜在靶点导入 STRING 11.0 数据库 (<https://string-db.org>)，选择 “multiple proteins” 后，将生物种类设定为 “homo sapiens”，且最小互相作用得分设定为 highest confidence > 0.9，其他参数则选择默认设置，得到蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络模型并隐藏游离节点，将此结果导入 Cytoscape 3.7.2，基于 Network Analyzer 工具分析交集靶点的网络拓扑性质参数，包括自由度 (degree)、介度 (betweenness centrality) 和紧密度 (closeness centrality) 等，进行网络拓扑分析，记录蛋白间相互作用类型及得分，构建 PPI 网络图。运用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库对核心药物组合治疗肺结节的靶点进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析，设定生物种类为 “homo sapiens”，GO 和 KEGG 分析结果均以  $P < 0.05$  表明差异具有统计学意义， $P < 0.01$  则说明有显著统计学意义。并通过 Cytoscape 3.7.2 将中医药治疗肺结节核心药物组合的活性成分、潜在靶蛋白及 KEGG 通路注释文件汇总整理到 Excel，导入 Cytoscape 3.7.2 中构建 “中药活性成分-靶点-疾病多通路” 网络图，进行网络拓扑分析。

## 1.4 分子对接验证

将 PPI 网络中自由度值排名前 5 的关键靶点与度值最高的 3 个主要活性成分分别进行分子对接，以验证成分-靶点之间的结合可能性。从 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 和 TCMSP 获取靶点与成分的三维结构和化学结构，利用 AutoDock Tools 1.5.6 软件对中药关键活性成分和核心靶点进行分子对接验证分析，对接后运用 PyMOL 软件进行可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 中药复方的收集与筛选

初步检索文献共计 1222 篇, 严格根据纳排标准

进行筛查, 最终纳入文献 39 篇, 筛选出治疗肺结节的处方 53 首, 并构建肺结节处方数据库。具体文献筛选和数据库构建流程见图 1。

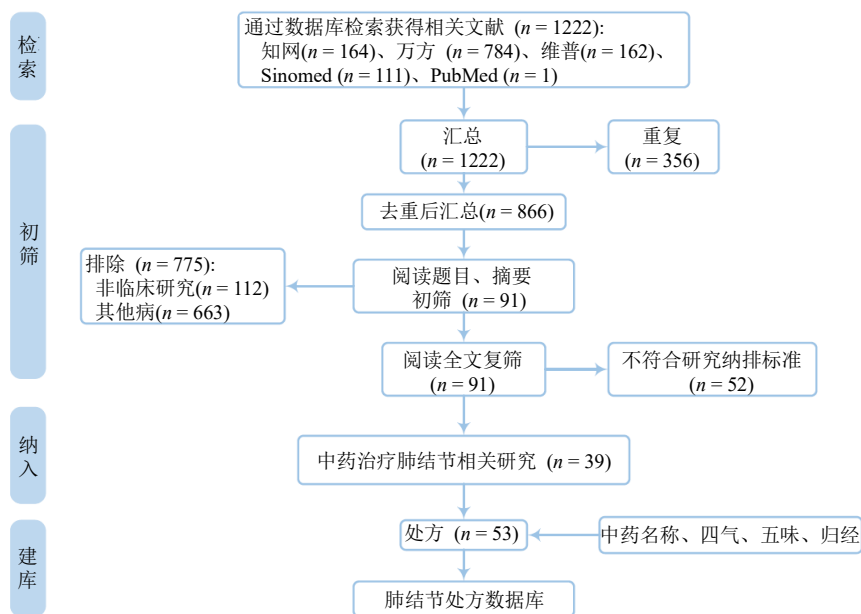


图 1 文献筛选及数据库构建流程

Fig. 1 Literature screening and database building process

### 2.2 中药治疗肺结节的四气、五味、归经频次分析

通过 Microsoft office Excel 2019 对数据进行规范化后, 得到中药 213 味, 用药频次共计 914 次, 22 味高频(频次 $\geq 10$ )中药使用最多的是甘草 39 次(69.64%)、半夏 29 次(51.79%)、茯苓 26 次(46.43%), 其频次分布与药物类别见表 1。213 味中药的药性以寒为主(359 次, 52.58%), 温(251 次, 27.46%)、平(229 次, 25.05%)次之。药味以苦味和甘味为主, 其中苦味 452 次(30.85%), 甘味 451 次(30.78%)。归经以归肺经(541 次, 23.77%)、脾经(364 次, 15.99%)、肝经(347 次, 14.25%)、胃经(321 次, 14.10%)最多, 见图 2。

### 2.3 治疗肺结节的中药组方关联规则

利用 Apriori 函数对 213 味中药进行关联规则分析, 挖掘治疗肺结节的高频药物组合, 将最小支持度设置为 0.12, 最小置信度设置 0.8, 共得到核心药对组合 38 个, 包含中药 15 味。38 个核心药对组合的统计结果按支持度排序, 排名前 3 的药对为“半夏 $\Rightarrow$ 甘草”(支持度 0.43)、“茯苓 $\Rightarrow$ 甘草”(支持度 0.39)、“半夏, 茯苓 $\Rightarrow$ 甘草”(支持度 0.30), 见表 2、3。运用 R 语言 circlize 包对二项关联规则进行

可视化(图 3), 圆上两点的连线来表示 2 味药的关联性, 箭头由前项药物指向后项药物, 连线的宽度表示支持度。

### 2.4 中药复方系统聚类分析

使用 R 语言对 37 味高频中药(频次 $\geq 8$ )进行系统聚类分析, 度量区间采用 Euclidean 距离, 聚类方法为 ward.D2 法, 聚类数(k)取 7, 得到 6 组多味药物组合和 1 组药对, 见图 4。C1 类: 白术、茯苓、陈皮; C2 类(药对): 甘草、半夏; C3 类: 桔梗、黄芩、紫菀、桑白皮、苦杏仁; C4 类: 白花蛇舌草、半枝莲、白芍、枳实; C5 类: 北沙参、鳖甲、麦冬、瓜蒌、玄参、党参、金荞麦、桃仁、薏苡仁、山慈菇; C6 类: 浙贝母、黄芪、牡蛎; C7 类: 僵蚕、太子参、莪术、川芎、夏枯草、当归、玄参、柴胡、枳壳、郁金。系统聚类所得的 7 个聚类组合总体均为扶正祛邪、调畅气血的组合, 扶正以补气为主, 祛邪以化痰散结为主; 体现了肺结节虚实夹杂、气血湿痰阻滞的基本病机。

### 2.5 靶点预测

2.5.1 药物及肺结节相关靶点的筛选 综合药物频次分析、关联规则分析、聚类分析结果, 确定

表 1 高频 (频次≥10) 药物频次分析

Table 1 Frequency analysis of high-frequency herbs (frequency ≥ 10 times)

序号	药物	频次	药物类别	频率 1/%	频率 2/%
1	甘草	39	补气药	4.27	69.64
2	半夏	29	温化寒痰药	3.17	51.79
3	茯苓	26	利水消肿药	2.84	46.43
4	浙贝母	24	清热化痰药	2.63	42.86
5	白术	18	补气药	1.97	32.14
6	黄芪	17	补气药	1.86	30.36
7	黄芩	17	清热燥湿药	1.86	30.36
8	牡蛎	16	平抑肝阳药	1.75	28.57
9	桔梗	15	清化热痰药	1.64	26.79
10	陈皮	14	理气药	1.53	25.00
11	桑白皮	14	止咳平喘药	1.53	25.00
12	夏枯草	13	清热泻火药	1.42	23.21
13	枳壳	13	理气药	1.42	23.21
14	瓜蒌	12	清化热痰药	1.31	21.43
15	白花蛇舌草	11	清热解毒药	1.20	19.64
16	白芍	11	补血药	1.20	19.64
17	柴胡	11	发散风热药	1.20	19.64
18	川芎	11	活血止痛药	1.20	19.64
19	北沙参	10	补阴药	1.09	17.86
20	僵蚕	10	息风止痉药	1.09	17.86
21	太子参	10	补气药	1.09	17.86
22	薏苡仁	10	利水消肿药	1.09	17.86

频率 1 指单味药用药频次占总体用药频次的比例；频率 2 指单味药用药频次占处方数的比例

frequency 1 refers to the proportion of medicinal frequency of a single herb in the total drug frequency; frequency 2 refers to the proportion of the medicinal frequency of a single herb in the number of prescriptions

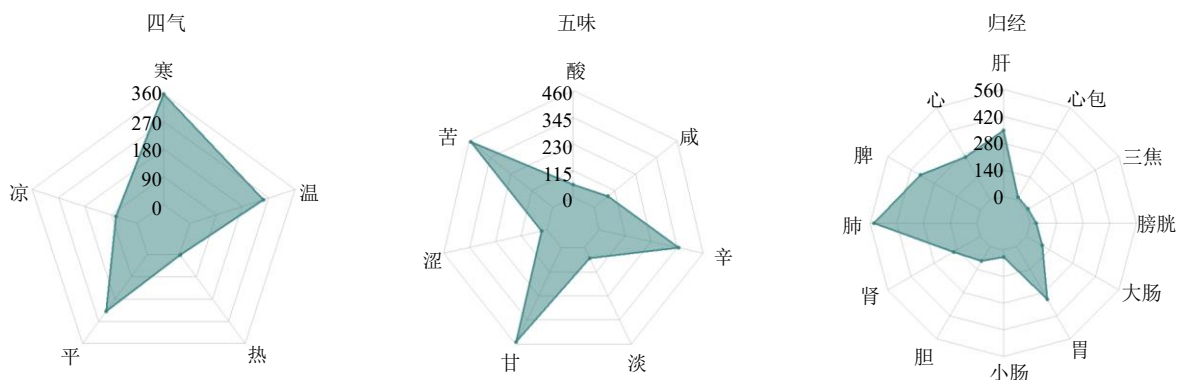


图 2 53 首处方中中药的四气、五味、归经频次分布

Fig. 2 Frequency distributions of four natures, five flavors and channel tropism of TCMs in 53 prescriptions

“甘草-茯苓-半夏”为核心药物组合,以  $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$  为筛选条件,共获取核心药物组活性成分 1991 个,甘草、茯苓、半夏的活性成分分别为 1769、35、187 个。靶点预测发现,甘草 238 个、茯苓 25 个、半夏 110 个,去除重复靶点后共获得 253 个。

通过 GeneCards、OMIM 数据库检索合并及删除重复靶点后,共获得 779 个肺结节相关重要靶点。

**2.5.2** 核心药物组合治疗肺结节相关靶点的预测将核心药物组合活性成分靶点与肺结节靶点进行映射,获得甘草、茯苓和半夏治疗肺结节的 85 个潜在

表 2 53 首处方中药物二项关联规则

Table 2 Binomial association rules of TCMs in 53 prescriptions

药对	支持度	置信度	提升度
半夏=>甘草	0.43	0.83	1.19
茯苓=>甘草	0.39	0.85	1.21
白术=>甘草	0.27	0.83	1.20
桔梗=>甘草	0.23	0.87	1.24
陈皮=>茯苓	0.23	0.93	2.00
夏枯草=>浙贝母	0.20	0.85	1.97
瓜蒌=>甘草	0.18	0.83	1.20
薏苡仁=>甘草	0.14	0.80	1.15
苦杏仁=>甘草	0.14	0.80	1.15
僵蚕=>半夏	0.14	0.80	1.54
鱼腥草=>甘草	0.13	1.00	1.44
桃仁=>甘草	0.13	0.88	1.26
玄参=>茯苓	0.13	0.88	1.88

表 3 53 首处方中药物三项关联规则

Table 3 Trinomial association rules of TCMs in 53 prescriptions

药物组合	支持度	置信度	提升度
半夏, 茯苓=>甘草	0.30	0.94	1.36
白术, 茯苓=>甘草	0.21	0.86	1.23
白术, 甘草=>茯苓	0.21	0.80	1.72
半夏, 陈皮=>茯苓	0.18	0.91	1.96
陈皮, 甘草=>茯苓	0.18	0.91	1.96
半夏, 陈皮=>甘草	0.18	0.91	1.31
陈皮, 甘草=>半夏	0.18	0.91	1.76
白术, 半夏=>甘草	0.18	0.91	1.31
甘草, 黄芩=>半夏	0.18	0.83	1.61
白术, 半夏=>茯苓	0.16	0.82	1.76
半夏, 桔梗=>甘草	0.14	1.00	1.44
茯苓, 黄芩=>半夏	0.14	1.00	1.93
茯苓, 瓜蒌=>半夏	0.13	0.88	1.69
半夏, 瓜蒌=>茯苓	0.13	0.88	1.88
茯苓, 瓜蒌=>甘草	0.13	0.88	1.26
半夏, 瓜蒌=>甘草	0.13	0.88	1.26
白术, 陈皮=>茯苓	0.13	1.00	2.15
茯苓, 黄芩=>甘草	0.13	0.88	1.26

靶点, 运用 R 语言 ggplot2 包以韦恩图的形式展示, 见图 5。将核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”与肺结节交集靶点上传至 STRING 数据库进行 PPI 分析,

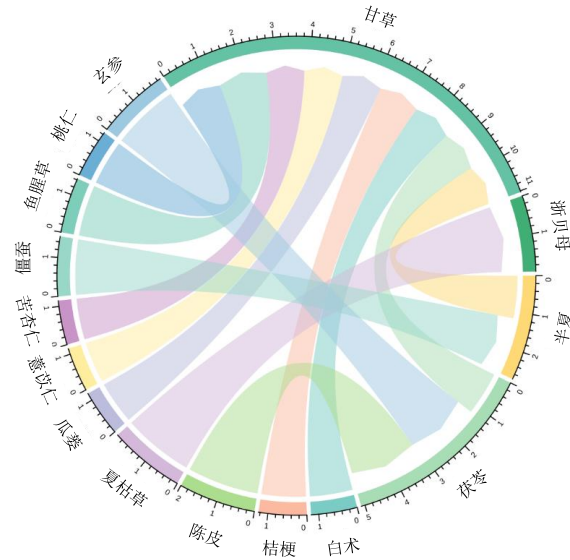


图 3 53 首处方中药物 2 项关联规则可视化分析

Fig. 3 Visual analysis of binomial association rules of TCMs in 53 prescriptions

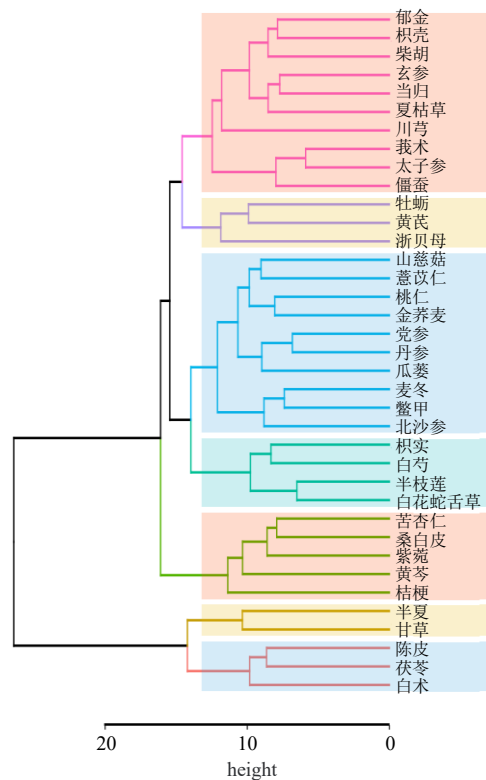


图 4 高频药物聚类分析 (频次≥8 次)

Fig. 4 Cluster analysis of high-frequency TCMs (frequency ≥ 8 times)

得到中药活性成分作用于肺结节的 PPI 网络, 结果显示 85 个靶标组成的网络中共存在 362 项相互作用, 平均局部聚类系数为 0.511, PPI 富集  $P$  值  $< 1.0 \times 10^{-16}$

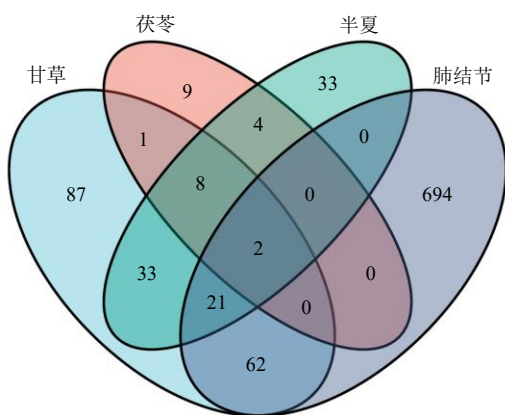


图5 核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”与肺结节的交集靶点  
**Fig. 5 Intersection targets of core herb combination “Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Poria-Pinelliae Rhizoma” and PN**

10<sup>-16</sup>。将结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件，利用 Network Analysis 构建高可信度 PPI 网络(颜色越偏向暖色，表示重要性越大)，如图 6 所示。结果示网络中各节点的自由度、介度、中心度均超过平均值的靶点有 17 个，平均度值 8.938。以节点度值为评价参数，节点度值越大说明其在 PPI 网络中越重要，可能在发挥生物学功能中起着重要的作用。自由度排名前 10 (自由度值≥21) 的靶点为信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、Jun 原癌基因 (Jun proto-oncogene, JUN)、蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL6)、酪氨酸激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、MAPK1、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, TP53)、

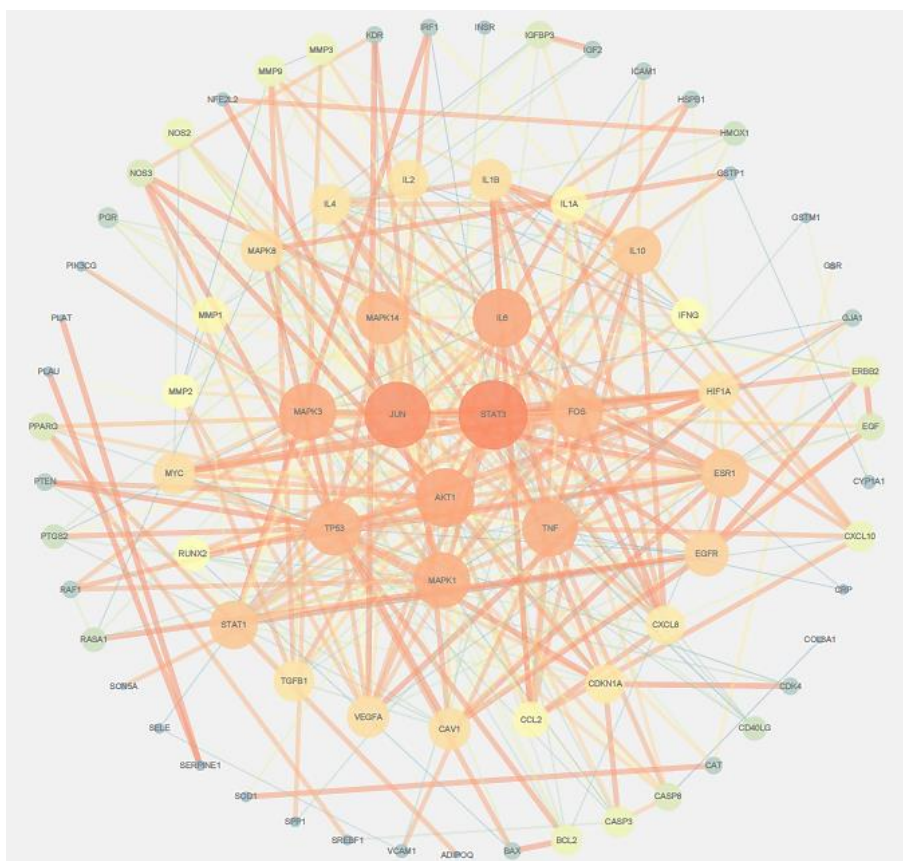


图6 “甘草-茯苓-半夏”核心药物组合治疗PN的PPI网络

**Fig. 6 PPI network of core herb combination “Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Poria-Pinelliae Rhizoma” in treatment of PN**

MAPK14、Fos 原癌基因 (Fos proto-oncogene, FOS)，表明这些基因在网络中占据重要地位，提示这些靶点可能是“甘草-茯苓-半夏”治疗肺结节发挥功效的关键靶点。见表 4。

**2.5.3 核心药物组合治疗肺结节相关靶点的 GO 功能与 KEGG 通路富集分析** GO 功能分析主要用于描述基因靶点的功能，包括生物过程、细胞组分和分子功能。KEGG 富集分析可以得到核心药物组

表 4 核心药物组合治疗肺结节的 17 个关键靶点参数信息

Table 4 Parameters of 17 key targets of core herb combination in treatment of PN

序号	靶点	自由度	介度	紧密度	序号	靶点	自由度	介度	紧密度
1	STAT3	32	0.142 7	0.573 5	10	FOS	21	0.040 7	0.506 5
2	JUN	30	0.132 8	0.557 1	11	STAT1	18	0.029 2	0.496 8
3	AKT1	25	0.124 8	0.523 5	12	IL10	18	0.022 7	0.450 9
4	IL6	25	0.050 6	0.500 0	13	EGFR	16	0.089 1	0.475 6
5	MAPK3	24	0.059 2	0.534 2	14	CAV1	14	0.044 2	0.478 5
6	MAPK1	23	0.052 4	0.513 2	15	MAPK8	14	0.037 0	0.458 8
7	TNF	23	0.079 1	0.513 2	16	VEGFA	14	0.022 3	0.461 5
8	TP53	22	0.064 3	0.506 5	17	TGFB1	13	0.021 8	0.469 9
9	MAPK14	21	0.038 7	0.509 8					

合“甘草-茯苓-半夏”治疗肺结节的靶点所富集的关键通路。将上述核心药物组合治疗 PN 的共有靶点进行 GO 富集分析, 设定  $P < 0.01$ , 错误发现率(false discovery rate, FDR)  $< 0.01$ , 选取  $P$  值排名前 10 的功能信息, 通过 R 语言 clusterProfiler 包进行数据整理, 并运用 ggplot2 包对结果可视化, 见图 7。富集比较明显的前 10 个生物过程包括: DNA 结合转录因子活性的调控 (regulation of DNA-binding transcription factor activity)、上皮细胞增殖(epithelial cell proliferation)、蛋白质定位建立的正向调控 (positive regulation of establishment of protein localization)、对脂多糖的应答 (response to lipopolysaccharide)、对细菌源分子的应答 (response to molecule of bacterial origin)、蛋白质转运的正向调节 (positive regulation of protein transport)、对氧化应激的反应 (response to oxidative stress)、细胞因子产生的正调控 (positive regulation of cytokine production)、对活性氧代谢过程的调节 (regulation of reactive oxygen species metabolic process)、细胞对生物刺激 (cellular response to biotic stimulus) 的反应过程; 富集比较明显的前 10 个细胞组分包括: 核染色质 (nuclear chromatin)、转录因子复合体 (transcription factor complex)、RNA 聚合酶 II 转录因子复合物 (RNA polymerase II transcription factor complex)、核转录因子复合体 (nuclear transcription factor complex)、膜筏 (membrane raft)、膜微域 (membrane microdomain)、膜区 (membrane region)、水泡腔 (vesicle lumen)、膜小凹 (caveola)、质膜筏 (plasma membrane raft); 富集比较明显的前 10 个分子功能包括: 细胞因子受体结合 (cytokine receptor

binding)、细胞因子活性 (cytokine activity)、受体配体活性 (receptor ligand activity)、DNA 结合转录激活剂活性及 RNA 聚合酶 II 特异性 (DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific)、磷酸酶结合 (phosphatase binding)、生长因子受体结合 (growth factor receptor binding)、蛋白磷酸酶结合 (protein phosphatase binding)、生长因子活性 (growth factor activity)、泛素样蛋白连接酶结合 (ubiquitin-like protein ligase binding)、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性 (protein serine/threonine kinase activity)。通过 DAVID 数据库进行 KEGG 通路功能富集分析, 并通过 R 语言 ggplot2 包实现可视化做图。富集比较明显的前 10 个通路包括: 糖尿病并发症的晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE) 信号通路、查加斯病 (Chagas disease)、乙型肝炎 (hepatitis B)、卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、癌症中的蛋白多糖 (proteoglycans in cancer)、辅助性 T 细胞 17 (T helper 17, Th17) 细胞分化 (Th17 cell differentiation)、人类巨细胞病毒感染 (human cytomegalovirus infection)、MAPK 信号通路、IL-17 信号通路、耶尔森氏菌感染 (Yersinia infection) (表 5、图 8)。

**2.5.4 中药活性成分-靶点-疾病通路网络图** 将核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”的活性成分、靶蛋白及 KEGG 通路文件用 Cytoscape 3.7.2 软件构建中药活性成分-靶点-疾病多通路网络图, 见图 9。运用 Network Analyzer 分析网络拓扑性质, 该网络共有 2121 个节点, 38 个活性成分及 1034 个靶点节



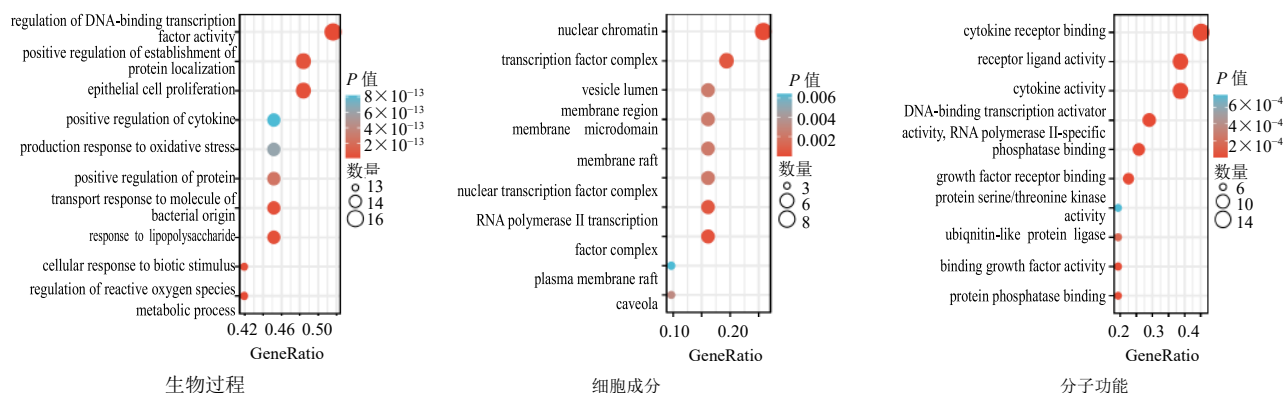


图7 核心药物组合对肺结节作用靶点 GO 分析的气泡图

Fig. 7 Bubble map of GO analysis of core herbs combination on PN target

表5 核心药物组合对肺结节作用靶点的 KEGG 分析结果

Table 5 Results of KEGG analysis of core herb combination on PN target

ID	通路	差异基因比值	总体基因比值	富集因子	P 值	Q 值
hsa04933	糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路	17/31	100/8076	0.170 0	$2.10 \times 10^{-25}$	$7.31 \times 10^{-24}$
hsa05142	查加斯病	16/31	102/8076	0.156 9	$3.18 \times 10^{-23}$	$5.52 \times 10^{-22}$
hsa05161	乙型肝炎	16/31	162/8076	0.098 8	$7.53 \times 10^{-20}$	$5.23 \times 10^{-19}$
hsa05167	卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染	16/31	193/8076	0.082 9	$1.33 \times 10^{-18}$	$6.61 \times 10^{-18}$
hsa05205	癌症中的蛋白多糖	16/31	205/8076	0.078 0	$3.56 \times 10^{-18}$	$1.37 \times 10^{-17}$
hsa04659	Th17 细胞分化	15/31	107/8076	0.140 2	$6.23 \times 10^{-21}$	$7.22 \times 10^{-20}$
hsa05163	人类巨细胞病毒感染	15/31	225/8076	0.066 7	$6.01 \times 10^{-16}$	$1.23 \times 10^{-15}$
hsa04010	MAPK 信号通路	15/31	294/8076	0.051 0	$3.27 \times 10^{-14}$	$4.36 \times 10^{-14}$
hsa04657	IL-17 信号通路	14/31	94/8076	0.148 9	$6.93 \times 10^{-20}$	$5.23 \times 10^{-19}$
hsa05135	耶尔森氏菌感染	14/31	137/8076	0.102 2	$1.73 \times 10^{-17}$	$6.00 \times 10^{-17}$

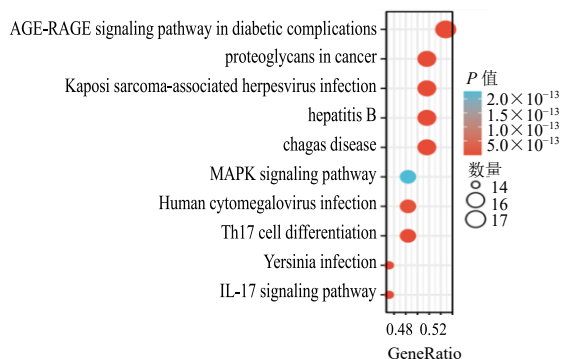


图8 核心药物组合对肺结节作用靶点 KEGG 分析的气泡图

Fig. 8 Bubble map of KEGG analysis of core herb combination on PN target

点,共有 1916 条边,结果显示度值大于平均值的前 6 位(度值>20)活性成分主要有槲皮素(querctetin, MOL000098)、山柰酚(kaempferol, MOL000422)、黄芩素(baicalein, MOL002714)、柚皮苷

(naringenin, MOL004328)、常春藤素(hederagenin, MOL000296)、消旋卡文定碱(cavidine, MOL002670),见表 6。因此可以预测槲皮素(querctetin)、山柰酚(kaempferol)、黄芩素(baicalein)等为中医药治疗肺结节的主要有效成分,这些有效成分具有清除自由基、抑制炎症反应、抗病毒、抗肿瘤活性,改善局部微循环和营养供给,及防治心脑血管疾病、预防癌症等作用。

### 2.6 分子对接验证

利用 AutoDock Tools 1.5.6 对接工具对 PPI 网络中排名前 5 的关键靶点与度值最高的前 3 个主要活性成分进行半柔性对接,以结合能表示小分子与靶蛋白结合的优劣,结合能计算结果如表 7 所示。通常结合能小于 0 代表小分子与靶蛋白可自由结合,当结合能≤-5.0 kcal/mol,提示对接靶点与成分间结合性较好。表 7 中 93.33%的结合能小于-5.0

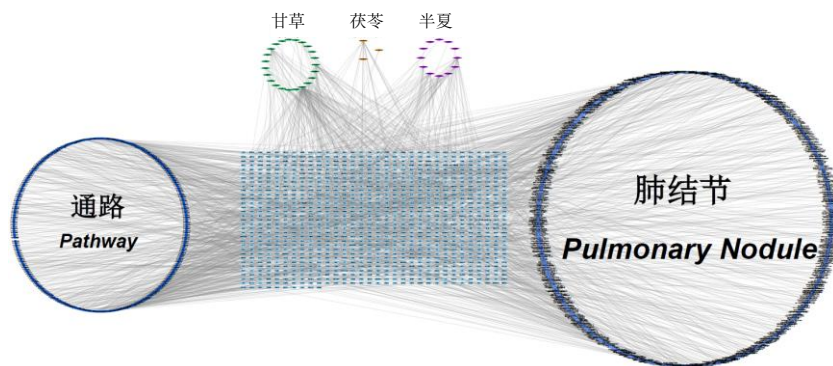


图9 核心药物组合的“中药活性成分-靶点-疾病通路”网络

Fig. 9 “Active ingredient of TCM-target-disease pathway” network of core herb combination

表6 核心药物组合治疗肺结节的主要活性成分筛选结果

Table 6 Screening results of main active ingredients of core herb combination in treatment of PN

编号	ID	化学成分名称	OB/%	DL	度值	来源
1	MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28	93	甘草
2	MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	41.88	0.24	31	甘草
3	MOL002714	黄芩素 (baicalein)	33.52	0.21	26	半夏
4	MOL004328	柚皮苷 (naringenin)	59.29	0.21	23	甘草
5	MOL000296	常春藤 (hederagenin)	36.91	0.75	21	茯苓
6	MOL002670	消旋卡文定碱 (cavidine)	35.64	0.81	21	半夏
7	MOL000358	β-谷甾醇 (beta-sitosterol)	36.91	0.75	15	半夏
8	MOL001484	inermine	75.18	0.54	12	甘草
9	MOL000354	异鼠李素 (isorhamnetin)	49.60	0.31	11	甘草
10	MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	43.83	0.76	11	半夏
11	MOL000519	松柏苷 (coniferin)	31.11	0.32	11	半夏

表7 主要活性成分与相应关键靶点分子对接结果

Table 7 Molecular docking result of key components and corresponding key targets

关键靶点	PBD ID	化学成分名称	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )	关键靶点	PBD ID	化学成分名称	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )
STAT3	6NJS	槲皮素	-6.1	IL6	4CN1	黄芩素	-4.8
		山柰酚	-6.0			槲皮素	-6.1
		黄芩素	-6.2			山柰酚	-6.3
JUN	5FV8	槲皮素	-5.3	MAPK3	4QTB	黄芩素	-6.5
		山柰酚	-5.3			槲皮素	-9.1
		黄芩素	-5.4			山柰酚	-9.1
AKT1	4GV1	槲皮素	-5.4			黄芩素	-9.5
		山柰酚	-5.7				

kcal/mol, 在一定程度上验证成分-靶点之间的结合活性。结果中黄芩素 (baicalein) 与 MAPK3 展示出最好的结合性, 见图 10, 左图为整体视图, 右图为局部视图, 图中蓝紫色为小分子, 淡青色为蛋白,

黄色虚线表示氢键作用, 灰色虚线表示疏水作用。

### 3 讨论

目前, 应用低剂量计算机断层扫描 (low dosage computerized tomography, LDCT) 进行早期诊断是

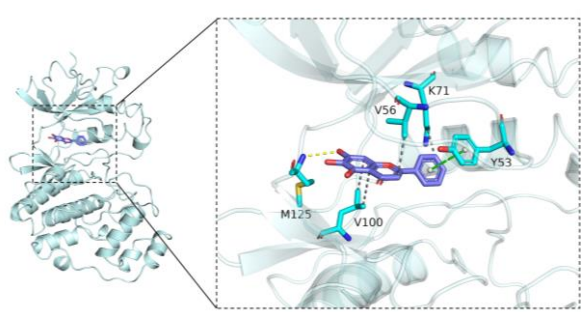


图 10 黄芩素与 MAPK3 的分子对接图

Fig. 10 Molecular docking of baicalein and MAPK3

降低肺癌死亡率的首要策略和最有效方法。但需要注意的是，肺结节的早期临床表现不明显，且缺乏有效的治疗手段，对于 CT 筛查结果为良性肺结节的患者，临床上多以“随访-监测”为主，但循环往复的筛查模式无形中进一步加重了患者的焦虑抑郁情绪和经济负担。不同医家基于中医动态观与整体观的防治理念，针对肺结节患者不同阶段的需求采用不同治疗思路并调整配伍用药，积累了丰富的肺结节治疗经验，亦为肺结节转化的长时性空窗期缺乏有效干预措施提供了充足的临床证据。然而，由于缺乏对临床疗效与理法方药间作用关系的具体阐述，未能将肺结节的病因病机认识与组方用药经验进行有效转化，因而中医药治疗肺结节的临床经验尚未形成系统性的诊治理念，而基于数据挖掘方法和现代化的生物信息学技术无疑为高效提取并处理中医药诊治肺结节相关研究中不同过程与阶段的信息提供了有效手段。

值得一提的是，尽管既往有一项类似研究基于数据挖掘初步探索了中医药治疗肺结节的遣方用药规律<sup>[14]</sup>，但需要指出的是该研究混淆了“肺结节”与“肺结节病”。具体来说，肺结节病是一种病因未明的多系统多器官的肉芽肿性疾病<sup>[15]</sup>，常侵犯肺、双侧肺门淋巴结、眼、皮肤等器官，通常会有结节性红斑、双肺淋巴结肿大、关节炎、肌肉痛、发烧等典型的临床症状表现；而肺结节则主要依据影像学表现进行诊断，其临床症状不明显，无特异性症状与体征。更重要的是，有必要在挖掘遣方用药规律的基础上进一步深入探索药理学机制和生物信息学基础，以期为后续的中医药干预肺结节临床研究为基础实验提供参考。

既往定性文献总结表明，现代医家多将肺结节的病因病机<sup>[16-24]</sup>归于气滞痰瘀、虚实夹杂，由正气不足、外邪入侵，导致血瘀、气滞、痰浊而产生结

节；故以化痰活血、通络散结为基本治法，兼以顾护正气、调畅气机。本研究结果契合了古今医家对肺结节“虚实夹杂、气血湿痰阻滞”病机及以“化痰活血、通络散结为主，兼顾肺脾之气”为基本治则治法的临证认识。首先，肺结节中药复方性味归经统计结果显示，当前临床组方以性寒、味甘苦、归肺经的药物最多，在此基础上得到药物使用频次最高的前 3 味药物为“甘草”“茯苓”和“半夏”，这也是关联规则中支持度与置信度最高的药物组合（提升度 1.36）。其中，甘草归心、肺、脾、胃经，可补中益气、祛痰止咳；茯苓归心、肺、脾、肾经，善利水渗湿健脾；半夏归肺、脾、胃经，可燥湿化痰、消痞散结，善治脏腑湿痰；核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”共奏补脾益肺、化湿祛痰之功。最后，需要指出既往有研究将甘草视为方剂中调和诸药<sup>[25]</sup>的配角，通常舍去甘草后探究高频药物组合。然而，本研究发现甘草不仅是关联强度最高和关联节点最多的药物，系统聚类算法将其与化痰药半夏共同归为 C2 药对，充分说明了甘草在肺结节的中药方剂中不仅是起到调和药性的作用，且现代药理学表明甘草含有三萜类、黄酮类、多糖类、香豆素类等多种化学成分，具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、调节免疫、抗纤维化等多种药理活性<sup>[26-30]</sup>，因此，核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”治疗肺结节的作用机制与靶点值得进一步研究。

进一步的网络药理学结果揭示核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”治疗肺结节的有效成分包括槲皮素、山柰酚、黄芩素等，主要作用于 STAT3、JUN、AKT1、IL6、MAPK3、MAPK1、TNF 等关键靶点。首先，度值最高的有效成分槲皮素在本研究中的药物来源是甘草，其是一种天然黄酮类化合物<sup>[31]</sup>，具有清除自由基、抗癌防癌等多种生物活性，可抑制炎症介质生成以影响 MAPK 信号通路和 TNF 信号通路等炎症相关信号通路，从而抑制氧化应激及炎症反应<sup>[32]</sup>。具体而言，有研究已证实 TNF 在肺结节炎症病变及抑制扩散过程中发挥重要作用<sup>[33]</sup>；MAPK3 则属于丝裂原活化蛋白激酶家族，其可通过诱导特异性炎症介质、生长因子等与细胞膜受体结合，以激活细胞内 MAPK3 信号通路，引起细胞增殖和炎症等相关反应，且与肿瘤的发生、发展及侵袭和转移过程密切相关<sup>[34-35]</sup>。山柰酚是一种抗氧化剂，能帮助防止细胞和 DNA 氧化损害，有助于预防癌症、防止突变，还能提升癌细胞对化疗药物

和抗癌药物的敏感性, 并被认为具有预防动脉硬化的功效<sup>[36-37]</sup>。另外, 黄芩素能够通过清除自由基和抗氧化、抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性、调节炎症细胞因子等途径来调控炎症环境<sup>[38-39]</sup>。关键靶点中, STAT3 的高表达是患者预后不良的有力预测因子<sup>[40]</sup>, 其基因编码的蛋白是 STAT 蛋白家族的成员。STAT 家族成员作为细胞因子和生长因子, 被受体相关激酶磷酸化, 然后形成同源或异源二聚体, 转移到细胞核中, 并作为转录激活因子被各种细胞因子和生长因子磷酸化激活<sup>[41]</sup>, 包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、IL5、IL6、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 和骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)。同时, STAT3 基因编码的蛋白介导多种基因在细胞刺激下的表达, 在细胞生长和凋亡等许多细胞过程中发挥关键作用<sup>[42]</sup>, 通过阻断细胞凋亡和诱导细胞增殖, 控制着细胞的增殖和分化, 并参与肿瘤的发生和发展。此外, IL6 作为炎症介质, 可直接影响炎症相关信号通路, 以抑制炎症的发展<sup>[43]</sup>。原癌基因 *JUN* 和 *FOS* 参与多个基因的转录调节, 多种细胞外信号可引起其转录激活, 控制着细胞的增殖和分化。同时, *STAT3* 还作为 *JUN*、*FOS* 的上游基因, 通过磷酸化等途径促使 *JUN*、*FOS* 基因高表达, 从而使激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 高表达, 最终推动细胞的增殖并抑制细胞凋亡, 促使肿瘤的生成<sup>[44]</sup>; 另一方面, 在多种肿瘤组织中都存在 AKT 蛋白的过度表达和活化, AKT1 是 AKT 基因的重要亚型之一, 已被确定为癌基因, 在多种肿瘤组织中都有 *AKT1* 基因的扩增, 活化的 AKT 通过发挥介导细胞生长增殖、细胞侵袭、细胞凋亡等方面的作用<sup>[45]</sup>, 参与了多种肿瘤的发生和发展。选取关键靶点中的 STAT3、JUN、AKT1、IL6, 与筛选出的关键有效成分槲皮素、山柰酚、黄芩素进行分子对接验证, 结果显示核心靶标与关键化合物结合活性良好。黄芩素与 MAPK3 的 M125 (蛋氨酸, methionine, Met) 形成 1 个氢键, 与 V100 (缬氨酸, valine, Val)、V56、K71 (赖氨酸, lysine, Lys) 残基形成了较强的疏水作用。总之, 上述关键基因与肿瘤细胞的增殖、血管生成、侵袭及转移密切相关, 在阻延肺结节恶性转化为肺癌中扮演着重要角色。

从 GO 富集分析结果来看, 核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”治疗肺结节的生物过程主要定位于

核染色质、转录因子复合体、RNA 聚合酶 II 转录因子复合物、核转录因子复合体、膜筏、膜微域等结构, 参加 DNA 结合转录因子活性的调控、上皮细胞增殖、蛋白质定位建立的正向调控、对脂多糖的应答等遗传信息处理与信号传导过程; 其分子功能参与了细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、DNA 结合转录激活剂活性及 RNA 聚合酶 II 特异性、磷酸酶结合等各种信息传递与分解代谢活动, 对生物体内的物质运输、DNA 复制、细胞生长和死亡等生命活动具有重要作用, 并与肿瘤的发生发展、侵袭、转移、耐药及预后不良等密切相关。KEGG 信号通路分析显示, 核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”治疗肺结节涉及多种癌症通路、凋亡通路以及各种经典信号通路如 Th17 细胞分化、IL-17 信号通路和 MAPK 信号通路等。有研究表明<sup>[46]</sup>, Th17 细胞对肺癌有促进和抑制的双向调控作用, 与肿瘤微环境和 Th17 细胞/调节性 T 细胞比例失衡有关。一方面, Th17 细胞分泌的 IL-17A 介导炎症, 同时通过积聚细胞因子, 促进内皮损伤、细胞增殖、促进血管生成、抑制肿瘤免疫并增加细胞黏附可介导肿瘤的发生; 另一方面, 通过分泌特异细胞因子, 介导自身免疫反应或者趋化效应性 T 细胞等方面, 在抗肿瘤免疫中发挥重要作用。IL-17 家族成员 (IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F) 可通过其相应受体发出信号并激活下游通路<sup>[47-48]</sup>, 包括核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、MAPK 和 CCAAT/增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP), 以诱导抗微生物肽、细胞因子和趋化因子的表达, IL-17 信号通路能通过影响细胞的增殖、促进血管的生成及炎症细胞的聚集和活化等多种机制促进癌症的发展<sup>[49-50]</sup>。“甘草-茯苓-半夏”不仅能够通过诱导多种细胞内信号通路 (包括细胞凋亡和细胞存活以及炎症和免疫反应) 参与癌症的发生发展进程, 还可作用于关键大分子癌症中的蛋白多糖, 即肿瘤微环境中的多种蛋白多糖, 涉及增殖、黏附、血管生成和转移等在内的肿瘤生物学过程<sup>[51-52]</sup>, 最终影响肿瘤进展。据此推测核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”可能通过诱导肿瘤细胞凋亡、增强机体免疫功能、抑制肿瘤细胞血管内皮的增殖和迁移、抑制肿瘤细胞核酸转录等多种机制治疗肺结节并阻延肺的结癌转化进程。此外, 核心药物组合“甘草-茯苓-半夏”还可通过参与调控糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路及其他复杂通路

与卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染、人类巨细胞病毒感染、乙型肝炎等病毒通路达到治疗肺结节的目的,对于 KEGG 富集结果所涉及得多条通路和病毒感染、血管生物学之间的复杂关系需要基于实验研究进一步证实。

#### 4 结论

本研究运用数据挖掘技术和网络药理学方法,通过对中医药治疗肺结节的组方用药规律进行多角度分析与探讨,初步明确了现代医家对肺结节病机的认识及相关药物配伍规律,进而得到中医药防治肺结节的核心药物组合,即“甘草-茯苓-半夏”;并运用网络药理学方法预测了“甘草-茯苓-半夏”核心药物组合治疗肺结节的潜在靶点、机制通路和生物学过程,通过分子对接技术较好地预测和揭示关键活性成分与靶点之间的三维空间结构和结合活性,为开展临床及基础研究进一步挖掘和探索确切疗效与作用机制提供了数据支撑。此外,由于不同类型或不同风险分层肺结节不仅在影像学等方面存在固有的特征性差异,亦是影响中医药干预疗效及患者预后转归的重要因素,未来的临床研究应基于中医药辨证施治思想,针对个体化的疾病分型进行精准化和量化的多角度分层分析,以期形成中医药防治肺结节的系统性诊疗体系和充分明确临床干预策略要点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 张晓菊,白莉,金发光,等.肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(10):763-771.
- [2] 李博为.肺部结节患者中医体质特征的调查研究[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [3] Bai C X, Choi C M, Chu C M, et al. Evaluation of pulmonary nodules: Clinical practice consensus guidelines for Asia [J]. *Chest*, 2016, 150(4): 877-893.
- [4] Ettinger D S, Wood D E, Aisner D L, et al. NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, version 2.2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3): 254-266.
- [5] Gould M K, Donington J, Lynch W R, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e93S-e120S.
- [6] MacMahon H, Naidich D P, Goo J M, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the fleischner society 2017 [J]. *Radiology*, 2017, 284(1): 228-243.
- [7] 蔡光元.冯毅主任治疗肺结节临床经验总结[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
- [8] 陈亚玲,倪锴文,王真.王真教授治疗肺部结节的经验[J].浙江中医药大学学报,2020,44(10):977-979.
- [9] 侯秋月.理气解郁、化痰散结法治疗肺小结节的临床研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [10] 李想.解建国教授治疗无明确手术指征的肺结节疾病经验探寻[D].大连:大连医科大学,2018.
- [11] 李璇,陈文莉.中医辨证治疗肺结节1例报告[J].湖南中医杂志,2017,33(11):106-107.
- [12] 马秀霞,孟鹏飞,陈关征,等.肺结节的中西医认识概况[J].中医研究,2021,34(7):59-62.
- [13] 徐玥瑾,万迎新.清燥救肺汤在肺系疾病中的应用[J].世界中医药,2014,9(11):1509-1511.
- [14] 蒋先伟,黄刚,王志梅,等.基于数据挖掘的中医药治疗肺结节遣方用药规律研究[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(8):981-986.
- [15] 孙莉红,黄崎,李波.胸部结节病21例CT征象分析[J].中国误诊学杂志,2009,9(12):2977-2978.
- [16] 张晓梅,姜良铎,肖培新.肺结节病因病机探讨[J].环球中医药,2019,12(3):435-437.
- [17] 刘殿娜,周天,胡凯文.基于补益肺脾法治疗肺结节的理论浅析[J].中华中医药杂志,2021,36(9):5457-5459.
- [18] 刘伟,李晓丹,孙增涛,等.肺结节中医认识和中医药治疗概况[J].中医药临床杂志,2020,32(7):1228-1231.
- [19] 周淼,刘元元,李风雷,等.肺结节微观辨证探讨[J].中医研究,2020,33(6):11-13.
- [20] 朱佳琪,李宗保,葛艳.肺结节的早期中医药干预探讨[J].中医临床研究,2020,12(28):55-57.
- [21] 程钰,刘殿娜,李媛,等.扶正降浊汤及扶正化浊汤治疗肺结节探析[J].中日友好医院学报,2020,34(4):245.
- [22] 崔晋伟,刘彧杉,张晓梅,等.从痰瘀凝滞探讨肺结节治疗[J].环球中医药,2020,13(10):1737-1739.
- [23] 洪海都,刘城鑫,吴鹏,等.刘小虹辨治肺结节中医特色探析[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(4):539-541.
- [24] 朱丽娜,刘丽坤.中医治疗孤立性肺结节思路探讨[J].亚太传统医药,2019,15(2):79-81.
- [25] 狄培琰,康乐,孟驿佳,等.基于数据挖掘和网络药理学的中医药治疗动脉粥样硬化用药规律及特点分析[J/OL].中药药理与临床,[2022-10-17].doi:10.13412/

- j.cnki.zyyl.20211015.004.
- [26] 陈千,熊富良,张雪琼,等.甘草苷对感染后咳嗽(肺阴虚证)小鼠的止咳作用机制及抗氧化作用的研究[J].华中师范大学学报:自然科学版,2020,54(5):841-848.
- [27] 李娜,张晨,钟赣生,等.不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J].中草药,2021,52(24):7680-7692.
- [28] 高雪岩,王文全,魏胜利,等.甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2009,34(21):2695-2700.
- [29] 刘萍.甘草功效和临床用量的本草考证[J].中华中医药杂志,2020,35(1):73-77.
- [30] 王钧楠,周永峰,崔园园,等.甘草增强免疫的物质基础及其作用机制研究进展[J].中草药,2021,52(6):1844-1850.
- [31] 刘彦芳,秦莉,张达,等.槲皮素的生物学活性研究进展[J].国际眼科杂志,2009,9(5):941-943.
- [32] 胡粉青,李翠柏,党菱婧,等.槲皮素体外抗肺癌作用研究进展[J].食品工业科技,2022,43(18):416-424.
- [33] Thavarajah K, Wu P, Rhew E J, et al. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy [J]. *Respir Med*, 2009, 103(5): 661-669.
- [34] 安秋霞,蒙艳丽,吕丹丹,等.丝裂原活化蛋白激酶信号通路的研究进展[J].黑龙江中医药,2016,45(5):65-66.
- [35] 周宇辉,詹臻,唐于平,等.丝裂原活化蛋白激酶信号通路在非小细胞肺癌中作用的研究进展[J].中国肺癌杂志,2009,12(9):1036-1040.
- [36] 李红,陈金锐,安琪,等.山柰酚对人口腔癌KB细胞增殖、凋亡及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的影响[J].中药材,2018,41(1):207-210.
- [37] 张雅雯,邵东燕,师俊玲,等.山柰酚生物功能研究进展[J].生命科学,2017,29(4):400-405.
- [38] 高燕,顾振纶,蒋小岗,等.黄芩素药理学研究新进展[J].时珍国医国药,2010,21(7):1765-1767.
- [39] 姚亚红,张立伟.黄芩素清除自由基作用研究[J].陕西师范大学学报:自然科学版,2007,35(S2):89-90.
- [40] 孙楠,田大力,赵翔,等. STAT3 在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(19): 2906-2909.
- [41] Arora L, Kumar A P, Arfuso F, et al. The role of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and its targeted inhibition in hematological malignancies [J]. *Cancers*, 2018, 10(9): 327.
- [42] 李惠丽. STAT<sub>3</sub> 基因在急性淋巴细胞白血病细胞中的表达及意义 [J]. 吉林医学, 2010, 31(15): 2163-2164.
- [43] 杨晰,张瑞. IL-6/STAT3 通路炎症相关结肠癌关系的研究进展 [J]. 癌症进展, 2018, 16(9): 1068-1070, 1139.
- [44] 罗麟洁,王鸿程. JUN 和 FOS 在非小细胞肺癌中的表达及其与 STAT 关系的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2008, 28(13): 818-821.
- [45] 焦英. AKT1、p-AKT 在非小细胞肺癌中的表达、活化及其相关性临床意义 [D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [46] 耿婉如,高峨嵋,贺航咏. Th17 细胞对肺癌双向调节作用的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(4): 550-554.
- [47] 王静静,宋昕阳,钱友存. 白介素-17 家族细胞因子的研究进展 [J]. 生命科学, 2016, 28(2): 170-181.
- [48] 杨丽娟,钱雪松. IL-17 家族及其受体研究进展 [J]. 河北医科大学学报, 2013, 34(3): 359-361.
- [49] 左秀萍,高苗,宋娟,等. 非小细胞肺癌患者中 Th17 细胞及 IL-17 变化与淋巴结转移、不良预后的相关性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(9): 1405-1410.
- [50] 周鑫,朱翠敏,赵如涵,等. IL-17 在肺癌中的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(11): 1756-1758.
- [51] Espinoza-Sánchez N A, Götte M. Role of cell surface proteoglycans in cancer immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 62: 48-67.
- [52] Wei J, Hu M, Huang K, et al. Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in cancer development and progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 5983.

[责任编辑 潘明佳]