

• 数据挖掘与循证医学 •

基于生物信息学探讨肝癌相关细胞焦亡基因及潜在中药预测

张道平¹, 姚昆鹏¹, 刘起立¹, 李峥嵘¹, 陈沛儒¹, 彭建平^{1,2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

摘要: **目的** 探究肝癌患者的细胞焦亡基因与预后的相关性以及细胞焦亡差异基因的相关性, 并预测调控差异表达基因的中药, 通过分析中药的性味归经、药物分类探讨治疗肝癌患者细胞焦亡的中医理论, 为中医药现代化提供新思路。**方法** 下载 TCGA 数据库中肝癌患者的转录组数据, 以关键词“pyroptosis”搜索 GenCards 数据库, 获取细胞焦亡相关基因并筛选、分析其在肝癌的表达量、共表达情况, 并进行预后分析、基因本体论 (gene ontology, GO) 功能富集分析、DO (disease ontology) 疾病分析; 再通过 CTD 数据库查找对基因有调控作用的化学成分。最后应用 COREMINE 数据库查找相关中药, 并统计高频中药的性味归经、药物分类。**结果** 共筛选出 16 个与预后相关的细胞焦亡基因, 其中 11 个基因有较多相关的中药, 其中高频中药为茶树根、郁金、人参、丁香、干姜等; 药性以寒、温为主; 药味以苦、甘为主; 归经以肝、肺经居多; 以补虚药、清热药、化痰止咳平喘药、解表药、理气药和活血化瘀药为主。**结论** 通过生物信息学技术分析得出肝癌相关细胞焦亡基因及对应的高频中药, 为治疗肝癌的中药新药开发及中医药理论的微观挖掘提供思路。

关键词: 细胞焦亡; 肝癌; 中医药; 生物信息学; 中药新药开发; 茶树根; 郁金; 人参; 丁香; 干姜**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)23-7467-10**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.23.018

Exploration of pyroptosis genes in liver cancer related cells based on bioinformatics and prediction of potential traditional Chinese medicine

ZHANG Dao-ping¹, YAO Kun-peng¹, LIU Qi-li¹, LI Zheng-rong¹, CHEN Pei-ru¹, PENG Jian-ping^{1,2}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: Objective To explore the correlation between cell pyroptosis gene and prognosis in patients with liver cancer, as well as the correlation of differential genes of cell pyroptosis, and to predict the traditional Chinese medicine for regulating differential expression genes. The traditional Chinese medicine theory for the treatment of cell pyroptosis in patients with liver cancer was discussed through the nature, taste and meridian attribution of traditional Chinese medicine and drug classification. To provide new ideas for modernization of traditional Chinese medicine. **Methods** The transcriptome data of liver cancer patients were downloaded from the TCGA database, and the keywords “pyroptosis” were used to search the GenCards database to obtain pyroptosis related genes, screen and analyze their expression levels and co-expression in liver cancer, and perform prognostic analysis, gene ontology (GO) functional enrichment analysis, DO (disease ontology) disease analysis; Then CTD database was used to find the chemical components that had regulatory effects on genes. Finally, the COREMINE database was used to find traditional Chinese medicines, and the the nature, taste, meridian attribution and classification of traditional Chinese medicines were counted. **Results** A total of 16 cell pyroptosis genes related to prognosis were screened out, of which 11 genes were more corresponding to traditional Chinese medicine. The high-frequency traditional Chinese medicine was obtained as follows: Chashugen (root of *Camellia sinensis*), Yujin (*Curcuma Radix*), Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), Dingxiang (*Caryophylli Flos*), Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*), etc. The medicinal properties were mainly cold and warm; Medicine taste were mainly bitter and sweet; Liver and lung meridian were the main channels.

收稿日期: 2022-05-13**基金项目:** 国家中医临床研究基地业务建设项目第二批科研专项 (JDZX2015183); 湖南省自然科学基金 (2022JJ30458); 长沙市自然科学基金 (kq2202451)**作者简介:** 张道平 (1997—), 男, 在读硕士研究生, 主要从事中医药防治肝病。E-mail: 416367611@qq.com***通信作者:** 彭建平 (1979—), 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事中医药防治肝病。E-mail: jppeng@126.com

It was mainly used as medicine for tonifying deficiency, clearing heat, reducing phlegm, relieving cough and antiasthmatic, relieving surface, regulating *qi* and promoting blood circulation and removing blood stasis. **Conclusion** Through the analysis of bioinformatics technology, the pyrodeath genes related to liver cancer and the corresponding high-frequency traditional Chinese medicine were obtained, providing ideas for the development of new traditional Chinese medicine for the treatment of liver cancer and the micro-mining of traditional Chinese medicine theory.

Key words: pyroptosis; liver cancer; traditional Chinese medicine; bioinformatics; development of new Chinese materia medica; root of *Camellia sinensis*; *Curcumae Radix*; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Caryophylli Flos*; *Zingiberis Rhizoma*

原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 是全球第 6 大常见癌症, 也是世界上死亡率最高的癌症之一^[1], 肝癌患者的死亡率很高, 全世界每年报告死亡人数近 80 万^[2]。目前对于肝癌的治疗方法通常为手术切除、肝移植、序贯射频消融 (radiofrequency ablation, RFA)、肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 和靶向治疗、免疫治疗等^[3]。靶向治疗如索拉非尼能够延长晚期肝癌患者的生存时间, 然而其不良反应以及耐药性限制了肝癌的临床疗效^[4]。而由于肿瘤的免疫微环境错综复杂, 故单抗治疗的缓解率并不理想^[5], 因此逆转耐药、诱导癌细胞死亡则是未来的可能方向之一。近年来, 细胞死亡是一个研究热点, 其分为坏死、细胞焦亡、铁死亡等^[6]。肿瘤细胞中细胞焦亡的发生, 可以增强化疗效果, 逆转耐药, 而中医药作为天然药物, 其活性成分治疗则具有低毒性、安全、多靶点等优点, 并且其能够影响细胞焦亡的进程^[7-8], 因此研究中医药调控细胞焦亡基因表达有重要意义, 其不仅在从中药活性成分中开发抗肝癌药物方面作用显著, 还可通过网络药理学以及现代医学的研究方法丰富中医理论。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从 TCGA 网站中下载肝癌 (liver hepatocellular carcinoma, LIHC) 的转录组数据, 用于基因表达量分析; 在 GenCards 数据库中获取细胞焦亡的相关基因名称; 使用 Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA) 数据库进行基因的预后分析; 使用 R 语言进行基因本体论 (gene ontology, GO)、DO (disease ontology) 分析; 使用 Comparative Toxicogenomics Database (CTD) 数据库查找可调控目标基因的化学成分。最后通过 COREMINE 数据库查找包含化学成分的中草药, 并统计性味归经以及药物分类。

1.2 方法

1.2.1 差异基因分析 使用 R 语言 ver 4.0.5 分析肝

癌转录组测序数据, 获得在肝癌中细胞焦亡相关基因的表达式, 并绘制细胞焦亡差异基因在正常组与肿瘤组的热图。

1.2.2 基因共表达网络 将细胞焦亡差异基因以差异倍数 (fold change, FC) 的对数值 (logFC) 降序排列, 选取前 10 与后 10 位差异基因进行相关性分析并绘制共表达热图。

1.2.3 关键基因临床相关分析 使用 GEPIA 数据库分析细胞焦亡基因表达水平与肝癌的生存时间的相关性。

1.2.4 GO 功能富集分析 将得到的细胞焦亡基因进行 GO 富集分析, 分析基因产物承担的生物学过程、执行功能时所处的细胞结构位置。

1.2.5 DO 疾病分析 将得到的细胞焦亡基因进行 DO 疾病分析, 分析基因与其余疾病相关程度。

1.2.6 中药预测与分析 将细胞焦亡基因提交至 CTD 数据库, 查找能够调控基因的化学成分, 经规范后统计对应中药较多的 11 种基因, 查找文献并且参考 CTD 数据库文献支持数较多的化学成分, 在 COREMINE 数据库中查找包含对应化学成分的中草药名称。根据《中国药典》《中药大辞典》《中华本草》《中药学》对中药的性味归经以及药物分类进行统计。

2 结果

2.1 细胞焦亡差异基因分析

以 “pyroptosis” 为关键词在 GenCards 数据库中搜索, 得到细胞焦亡相关基因, 并提取基因在肝癌以及正常组织中的表达式, 选取 $P < 0.001$ 的基因, 筛选出 86 个上调基因和 19 个下调基因, 绘制细胞焦亡相关基因热图, 如图 1 所示。图中左边蓝色部分为正常组, 右边粉色部分为肿瘤组, 红色为高表达基因, 蓝色为低表达基因。从图 1 中可看出, 细胞焦亡基因在肿瘤组多为高表达。

2.2 基因相关性分析

将细胞焦亡的差异基因进行相关性分析, 以 logFC 值降序排列, 选取差异基因中前后排名前 10 的基因进行相关性分析, 如图 2 所示。图中横纵坐

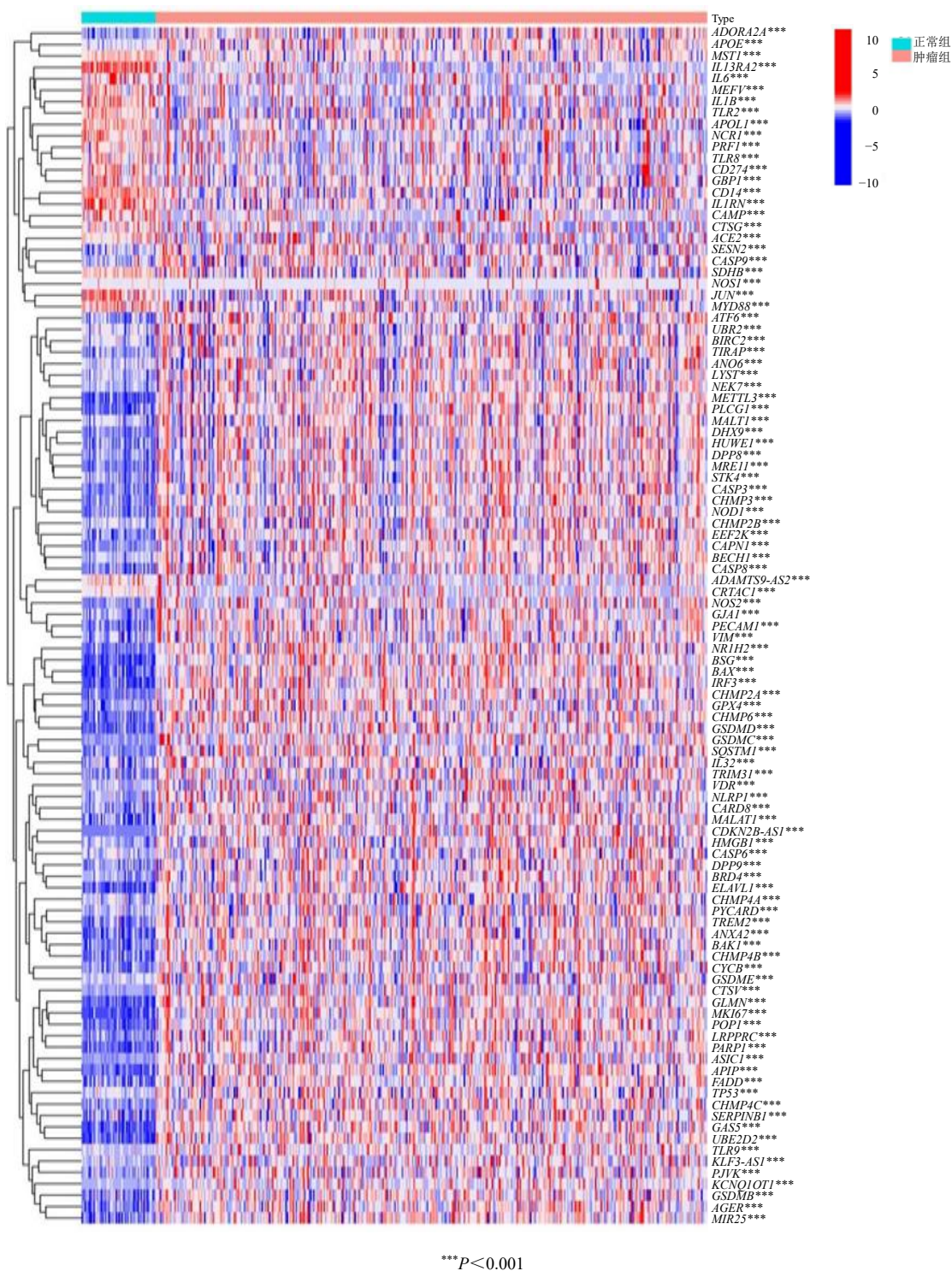


图 1 肝癌中细胞焦亡基因差异分析热图

Fig. 1 Heat map of differential analysis of pyrodeath genes in hepatocellular carcinoma

标均为基因的名称，上半部分是通过圆圈的大小和颜色深浅代表相关性，蓝色越深，代表在研究中 2 个基因之间正相关性越强，最高为 1；红色越深则代表负相关越强，最高为-1。下半部分则直接通过数值代表相关系数。由图 2 可知，20 种基因的相关

性最高相关系数为 0.37，最低相关系数为-0.26，表明细胞焦亡相关基因仍有正负相关。

2.3 细胞焦亡相关基因预后分析

在 105 个基因中保留 logFC 在 1.0 以上及-1.0 以下的部分，得到 53 个细胞焦亡基因，将其提交至

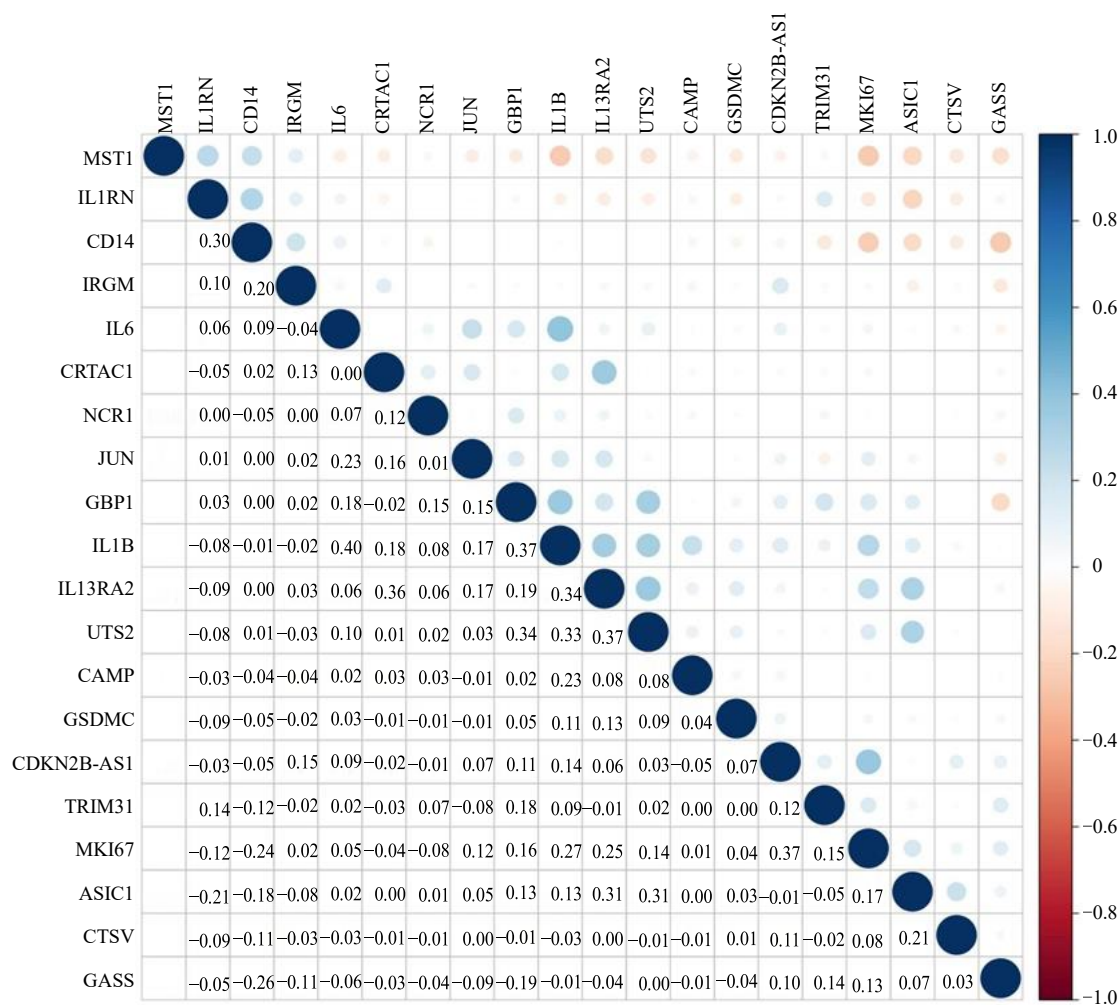


图 2 细胞焦亡基因相关性分析

Fig. 2 Correlation analysis of pyrodeath genes

GEPIA 数据库, 进行肝癌临床生存分析, 将 $P < 0.05$ 的基因保留, 称为预后相关基因, 并绘制临床生存分析图, 如图 3 所示。说明细胞焦亡基因的表达式与肝癌的生存时间有明显相关。

2.4 细胞焦亡 GO 富集分析

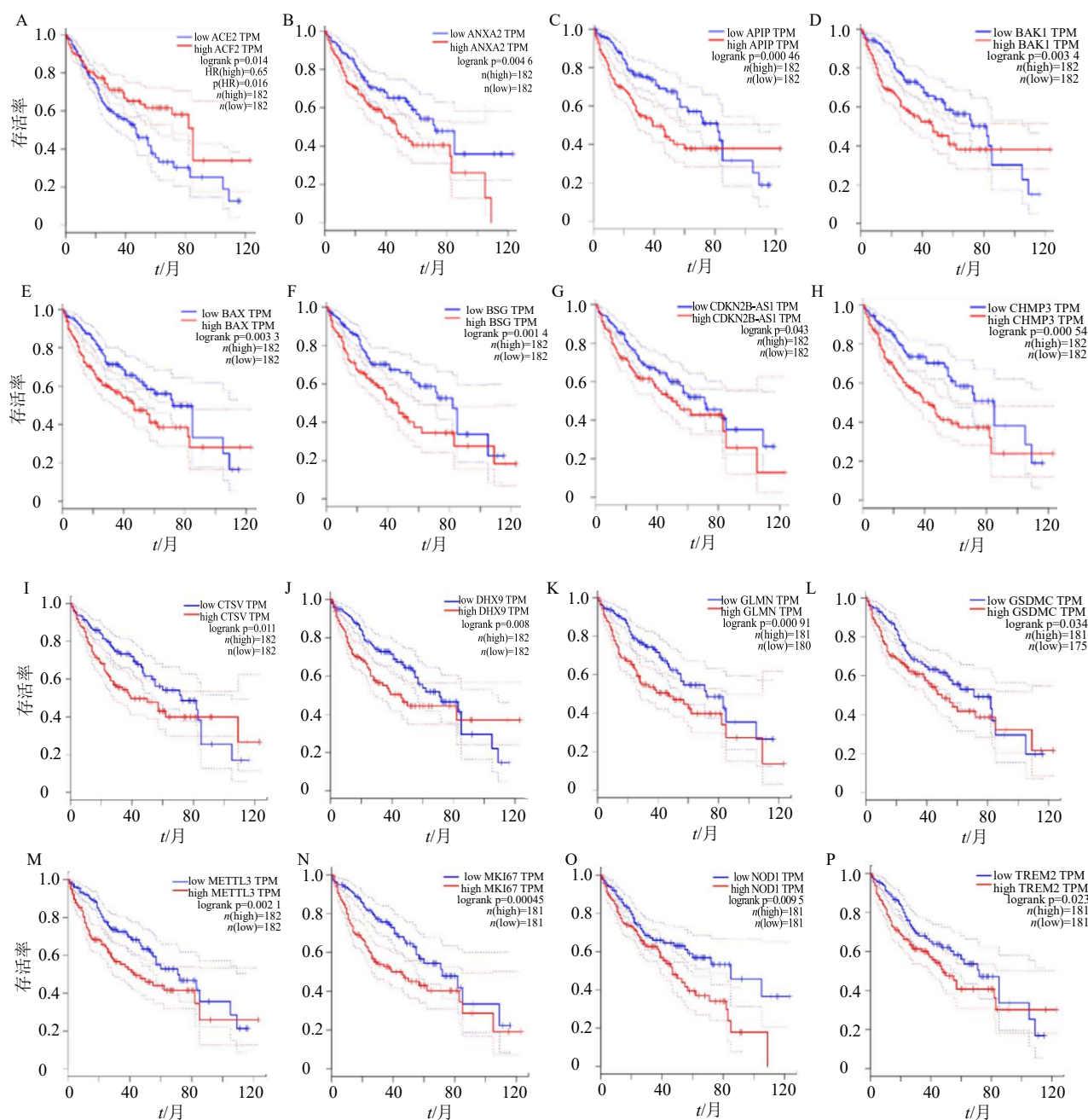
将得到的肝癌中差异表达的细胞焦亡基因进行 GO 富集分析。选取矫正后 $P < 0.05$, 并分别在生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 中排名前 10 位的功能绘制 GO 富集分析图 (图 4), 图中以圆圈大小和颜色深浅反映富集程度以及矫正后 P 值大小, 由结果可知, 筛选出的细胞焦亡基因在 BP 中与脂多糖反应、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、白细胞介素等炎症反应相关; 在 CC 中主要与膜、受体相关; 在 MF 中主要与半胱氨酸酶、细胞死亡等过程有关。

2.5 细胞焦亡相关基因 DO 疾病分析

将得到的肝癌中差异表达的细胞焦亡基因进行 DO 疾病分析, 选取矫正后 $P < 0.05$ 的疾病, 并以矫正后 P 值升序排序, 选取前 30 位相关疾病, 并绘制 DO 富集分析图, 如图 5 所示, 图中左侧为疾病名称, 右侧底部数字代表富集在本疾病中的基因数目。由图 5 可知, 细胞焦亡相关基因与多种疾病有关, 其中多为感染、炎症等相关疾病。

2.6 预后相关基因对应中药统计

将与预后相关的细胞焦亡基因提交至 CTD 数据库, 检索对于基因有调控作用的化学成分, 查阅文献以及选择 CTD 数据库中文献支持度较高的化学成分。将化学成分提交至 COREMINE 数据库, 检索包含对应化学成分的中药, 选择 $P < 0.05$ 的中药, 共筛选出 1223 味中药, 出现频次 9377 次。根据《中国药典》《中药大辞典》《中华本草》《中药学



A—P 分别对应基因 *ACE2*、*ANXA2*、*APIP*、*BAK1*、*BAX*、*BSG*、*CDKN2B-AS1*、*CHMP3*、*CTSV*、*DHX9*、*GLMN*、*GSDMC*、*METTL3*、*MKI67*、*NOD1*、*TREM2* 的生存曲线图

A—P-respectively corresponds to the survival curves of genes *ACE2*, *ANXA2*, *APIP*, *BAK1*, *BAX*, *BSG*, *CDKN2B-AS1*, *CHMP3*, *CTSV*, *DHX9*, *GLMN*, *GSDMC*, *METTL3*, *MKI67*, *NOD1*, *TREM2*

图 3 预后相关基因与肝癌的生存分析

Fig. 3 Prognostic related genes and survival analysis of hepatocellular carcinoma

(第 10 版)》等工具书对于出现频次在 10 次以上的中药进行统计, 共筛选出 324 味中药。由于部分药物没有明确的性味归经, 故对于中药的不同属性进行分别统计。四气 301 次, 寒 (96) > 温 (89) > 平 (80) > 凉 (30) > 热 (6), 如图 6 所示; 五味 475 次, 苦 (151) > 甘 (133) > 辛 (103) > 涩

(35) > 酸 (24) > 咸 (19) > 淡 (10), 如图 7 所示; 归经: 肝 (123) = 肺 (123) > 脾 (107) > 胃 (96) > 肾 (70) > 心 (61) > 大肠 (54) > 膀胱 (22) > 胆 (10) > 小肠 (7) > 心包 (6) > 三焦 (2), 如图 8 所示。有明确药物分类的中药共 154 味, 补虚药 (29) = 清热药 (29) > 化痰止咳平喘药

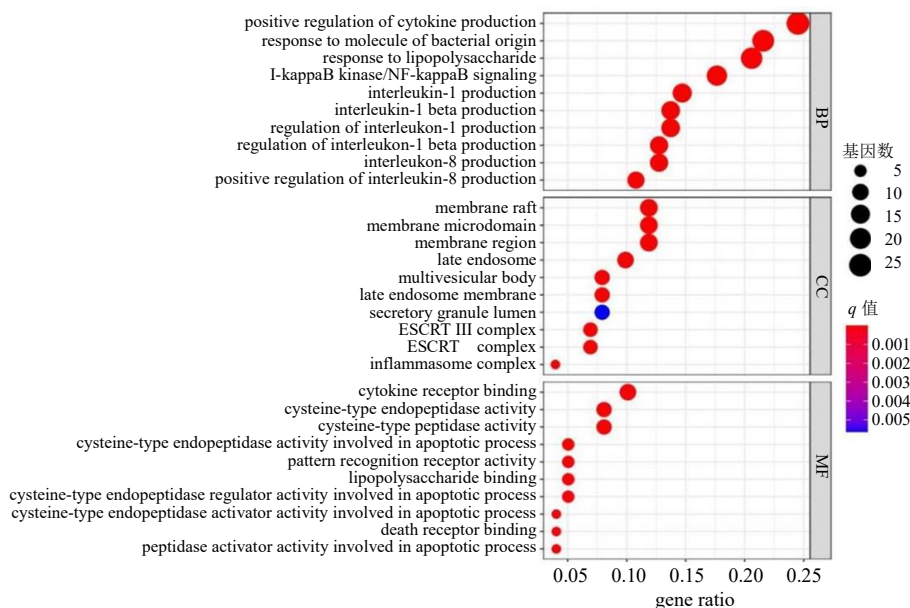


图 4 细胞焦亡基因 GO 功能富集分析

Fig. 4 GO functional enrichment analysis of pyrodeath gene

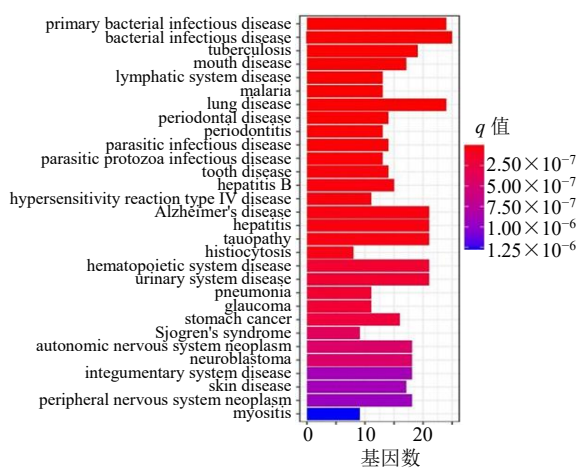


图 5 细胞焦亡基因 DO 富集分析

Fig. 5 DO enrichment analysis of pyrodeath gene

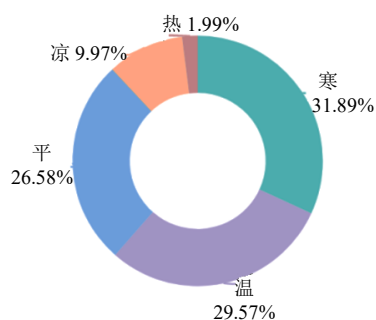


图 6 中药四气统计分析

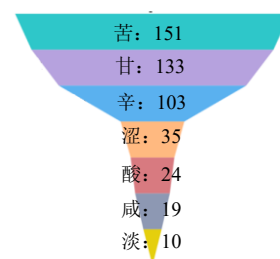
Fig. 6 Statistical analysis of four *qi* of traditional Chinese medicine

图 7 中药五味统计分析

Fig. 7 Statistical analysis of five flavors of traditional Chinese medicine

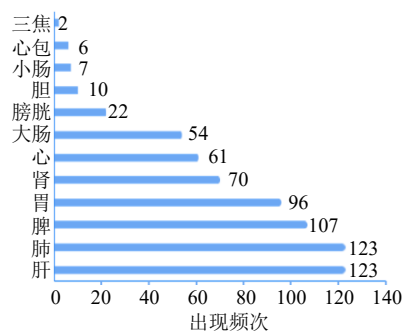


图 8 中药归经统计分析

Fig. 8 Statistical analysis of meridian tropism of traditional Chinese medicine

(13) > 解表药 (10) = 理气药 (10) > 活血化瘀药 (9) > 利水渗湿药 (8) = 收涩药 (8) = 止血药 (8) > 温里药 (7) > 祛风湿药 (4) = 泻下药 (4) >

化湿药 (3) = 平肝熄风药 (3) = 消食药 (3) > 安神药 (2) = 驱虫药 (2) > 攻毒杀虫止痒药 (1) = 开窍药 (1), 如图 9 所示。进一步选择 B 淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, *Bax*)、bcl-2 同源拮抗剂杀手蛋白 (Bcl-2 antagonist killer 1, *BAK1*)、核苷酸结合寡聚结构域

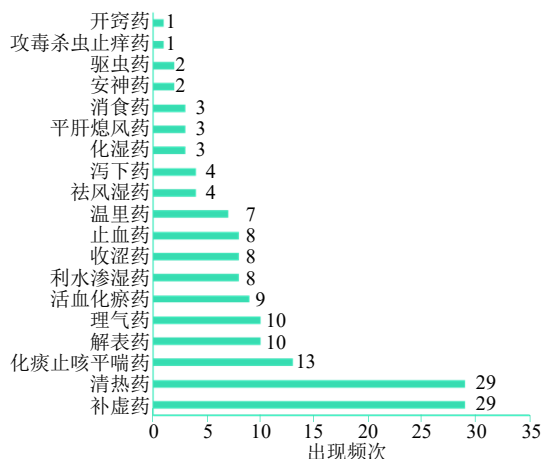


图 9 中药功效分类统计分析

Fig. 9 Classified statistical analysis of efficacy of traditional Chinese medicine

1 (nucleotide-binding oligomerization domain 1, *NOD1*) 基因单独进行归经 (频次) 统计, 结果表明 *BAX* 与肺 (124)、肝 (123)、脾 (106)、胃 (96)、肾 (70) 相关性最强; *BAK1* 与肺 (109)、肝 (108)、脾 (95)、胃 (82)、肾 (60) 相关性最强; *NOD1* 与肺 (37)、胃 (34)、肝 (33)、脾 (30)、肾 (15) 相关性最强, 如图 10 所示。部分基因对应的中药见表 1, 部分高频中药见表 2。

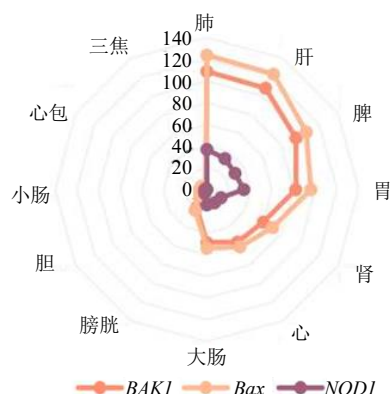


图 10 3 种基因归经统计雷达图

Fig. 10 Radar map of meridian tropism statistical of three genes

表 1 部分基因相关的调控成分及代表中药

Table 1 Some gene related regulatory components and representative traditional Chinese medicine

基因	调控成分	代表中药
<i>MKI67</i>	estradiol	玉米须、淫羊藿、浮小麦、火麻仁、葛根、菟丝子
	doxorubicin	郁金、姜黄、黄芩、黄芪、白花蛇舌草、黄精、丹参
<i>ANXA2</i>	bisphenol A	石决明、菟丝子、马齿苋、芦根、山药
	furan	三白草、银杏叶、牛蒡子、紫苏叶、杜仲、淫羊藿
<i>BAK1</i>	paraquat	玉米须、生地黄、熟地黄、茜草、浮小麦、丹参
	arsenitrioxide	姜黄、郁金、白花蛇舌草、藏红花、木香
<i>CTSV、CHMP3、GLMN</i>	valproic acid	钩藤、积雪草、天麻
<i>METTL3</i>	sodiumarsenite	余甘子、干姜、茶树根、丁香、银杏叶
<i>Bax</i>	cisplatin	鹅不食草、人参、姜黄、苏木、半枝莲
	1-methyl-4-phenylpyridinium	茶树根、何首乌、益智仁、葛根、天麻、高良姜、山茱萸、牡丹皮
	resveratrol	茶树根、何首乌、大黄、白果、桑白皮、银杏叶、牡丹、大黄、郁金、桑叶、肉桂
	quercetin	白果、银杏叶、茶树根、沙棘、莲子、菟丝子、仙鹤草、桑椹、桑白皮
<i>ACE2</i>	2-acetylaminofluorene	阿魏、郁金、姜黄、余甘子、苦参、金盏花
	diminazeneaceturate	鸦胆子、苍耳子、茶树根
	losartan	红参、黄蜀葵花、牛蒡子、三七、阿魏、黄芪
<i>NOD1</i>	benzo(a)pyrene	茶树根、石决明、八角茴香、阿魏、黑芝麻、人参、姜黄、仙鹤草、大黄
	nickel	芦根、茶树根、白芥子
	vinclozolin	覆盆子、板蓝根、赤芍、丁香
<i>TREM2</i>	aflatoxin B1	八角茴香、肉桂、半枝莲、干姜、玉米须、薏苡仁

表 2 部分高频中药

Table 2 Some high frequency traditional Chinese medicine

中药	频数	中药	频数
茶树根	77	葫芦巴	27
郁金	59	大黄	26
人参	51	积雪草	26
丁香	48	石榴籽	26
干姜	46	玉米须	25
姜皮	46	辣椒	25
生姜	46	何首乌	24
姜黄	45	石榴花	24
诃子	40	生地黄	22
茴香	37	熟地黄	22
黄芪	35	甘草	22
银杏叶	35	黑芝麻	22
肉桂	35	当归	22
白果	34	黄连	22
大蒜	34	广藿香	22
地骨皮	33	牛至	22
丹参	33	白葡萄干	22
黄芩	32	火麻仁	21
苦瓜	31	菟丝子	21
淫羊藿	31	桑叶	21
芫荽	30	龙葵	21
决明子	30	桑枝	21
牛蒡根	29	金盏花	20
牛蒡子	29	灵芝	20
西红花	28	浮小麦	20
马齿苋	28	枸杞子	20
紫苏	28	绞股蓝	20
蜂蜜	27	葛根	20
余甘子	27	西青果	20
三七	27	桂枝	20

3 讨论与展望

调节性细胞死亡 (regulated cell death, RCD) 在生理情况下又称程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD)。其中包括几种死亡方式, 如细胞凋亡、自噬、铁死亡等^[9]。其中细胞焦亡是一种特殊的细胞死亡形式, 其过程依赖半胱氨酸天冬氨酸酶-1 (cysteine aspartase-1, Caspase-1)、消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 等分子导致细胞肿胀破裂, 细胞内容物释放, 进而产生强烈的炎症反应^[10-11]。研究表明, 细胞焦亡对于脂肪肝、肝硬化、肝癌等

肝脏疾病均为重要因素^[12-13]。而在形成肝癌前, 细胞焦亡产生的炎性小体及因子能促进肝癌的发展; 在肝癌形成以后, 细胞焦亡水平下调, 或可促进肝癌的发展^[14]。然而, 细胞焦亡在肿瘤中的作用仍有很大争议^[15], 有待进一步研究。细胞焦亡可被多种方式诱导发生, 如化疗药物、细菌内容物、病毒感染、人体的部分调节因子等^[16], 其过程则有经典及非经典途径, 经典途径细胞焦亡主要通过 Caspase-1 调控, 非经典途径细胞焦亡则通过 Caspase-4/5/11 通路调控^[17-18]; 同时还有 Caspase-3、Caspase-8 等途径^[19]。BAK、Bax 的激活不仅可直接介导肝炎, 而且可在化疗诱导通过 BAK/Bax-Caspase-3-消皮素 E (gasdermin E, GSDME) 途径介导细胞焦亡^[20-22]。GSDME 多被认为是一种抑癌基因^[23], 当 GSDME 高表达时, Caspase-3 可切割 GSDME 引发细胞焦亡, 细胞焦亡增强了药物敏感性, 降低了肿瘤细胞的抗凋亡特性, 增强疗效^[21], 故而 BAX-Caspase-3-GSDME 通路在肿瘤的发育和治疗中起着重要的作用。NOD1 则与炎症、免疫密切相关, 且与多种肿瘤中的细胞焦亡过程以及诊断、预后相关^[24-25]。

中药单体成分以及中药复方均可调控细胞焦亡, 如丹皮酚预处理可下调核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) /Caspase-1 介导的细胞焦亡过程, 保护心肌组织^[26]; 积雪草酸能够协同增强奥沙利铂对结肠癌细胞的增殖抑制、促凋亡、自噬、细胞焦亡作用^[27]。而中药复方研究, 如大黄牡丹汤可抑制 NLRP3/Caspase-1 通路, 治疗炎症性肠病^[28]。有学者研究细胞焦亡的病理生理过程, 将肝癌发生发展过程中的免疫功能降低与中医理论中“正虚”、增殖转移与“癌毒”、血液高凝状态与“瘀血”相互结合, 提出“虚瘀毒”理论与肝癌细胞焦亡的关系, 并提出益气化瘀解毒类中药可能会影响细胞焦亡过程而发挥作用^[29]。

本研究通过分析 TCGA 数据库肝癌细胞焦亡差异基因的表达, 得到能够调控基因的化学成分, 并通过化学成分查找相关中药, 总结中药性味归经及药物分类, 最后将 3 种基因通过化学成分与中医理论相结合, 得出与肝癌细胞焦亡有关的四气为寒、温、平; 五味为苦、辛、甘为主; 说明对于肝癌本身, 祛邪多应用苦寒药物, 而扶正方面则注重以辛甘化阳法补虚, 辛味药不仅在人体正虚时促进阴阳互生, 更可使苦寒药物达到寒而不滞的效果,

避免寒凉伤正。整体归经统计以肝、肺、脾、胃、肾经为主。基因与归经的相关性分析发现, 单个基因与疾病整体归经趋势大致相同, 可说明微观基因层面与宏观整体调控变化相一致。而单个基因归经中肺经药物出现频率大于肝经, 但差距不大, 其可能原因是中医理论中气机升降由肝肺二者共同所主, 许多理气药及化痰药常归经于肺经, 而胃经多于肝经, 可能是与中医理论中“胃气”相关性较强所致, 后续有待进一步分析。药物分类统计以补虚药、清热药、化痰药、解表药、理气药、活血化瘀药、利水渗湿药为主。其药物对应的病机与中医理论中对于肝癌的病机认识大致相同, 以此或可证明中医性味归经、药物分类理论有明确的物质基础。

本研究通过细胞焦亡差异表达基因探寻相关的中药, 并将基因与归经进行关联, 发现微观层面的基因与中医整体观念指导下的用药是一致的, 可以从微观和宏观层面进一步丰富中医理论, 并深入挖掘中医经典中可能存在的微观机制。因此, 这 2 个层面的互相印证对于完善和发展中医药理论有重要意义。然而本研究仍存在以下不足: (1) 本研究仅统计频数在 10 次以上的中药名称及性味归经、药物分类, 或可进一步扩大统计范围; (2) 本研究通过调控成分统计相关中药, 但其是否能够调控细胞焦亡仍需进一步进行实验验证及临床观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhu R X, Seto W K, Lai C L, *et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region [J]. *Gut Liver*, 2016, 10(3): 332-339.
- [2] GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980—2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1459-1544.
- [3] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [4] Anwanwan D, Singh S K, Singh S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [5] 张锋, 殷欣. 肝癌免疫耐受机制研究进展 [J]. 复旦学报: 医学版, 2020, 47(2): 280-287.
- [6] Aizawa S, Brar G, Tsukamoto H. Cell death and liver disease [J]. *Gut Liver*, 2020, 14(1): 20-29.
- [7] 刘毅, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于生物信息学的乳腺癌细胞焦亡相关基因多组学分析及相关中药筛选预测 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5768-5785.
- [8] 栾飞, 彭利霞, 雷紫琴, 等. NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡与心肌缺血再灌注损伤的关系及中医药干预策略 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 216-228.
- [9] Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell death in liver diseases: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): E9682.
- [10] Zhang L, Ze Y W, Liu B, *et al.* Pyroptosis in liver disease [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2021, 113(4): 280-285.
- [11] Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-157.
- [12] Rodríguez-Antonio I, López-Sánchez G N, Uribe M, *et al.* Role of the inflammasome, gasdermin D, and pyroptosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(10): 2720-2727.
- [13] Gaul S, Leszczynska A, Alegre F, *et al.* Hepatocyte pyroptosis and release of inflammasome particles induce stellate cell activation and liver fibrosis [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1): 156-167.
- [14] Xia X J, Wang X, Cheng Z, *et al.* The role of pyroptosis in cancer: Pro-cancer or pro- “host”? [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650.
- [15] Lu X X, Guo T H, Zhang X. Pyroptosis in cancer: Friend or foe? [J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3620.
- [16] 朱潇雨, 李杰. 诱导细胞焦亡抑制恶性肿瘤的新策略研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(4): 393-399.
- [17] 梁欢, 黄毓慧, 高琴. 非经典途径细胞焦亡在脓毒血症等炎症性疾病中的作用 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2021, 46(11): 1276-1284.
- [18] Fang Y, Tian S W, Pan Y T, *et al.* Pyroptosis: A new frontier in cancer [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 121: 109595.
- [19] Sarhan J, Liu B C, Muendlein H I, *et al.* Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(46): E10888-E10897.
- [20] Hu L, Chen M, Chen X R, *et al.* Chemotherapy-induced pyroptosis is mediated by BAK/BAX-caspase-3-GSDME pathway and inhibited by 2-bromopalmitate [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 281.
- [21] Jiang M X, Qi L, Li L S, *et al.* The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 112.
- [22] Zheng X B, Zhong T, Ma Y S, *et al.* Bnip3 mediates

- doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via caspase-3/GSDME [J]. *Life Sci*, 2020, 242: 117186.
- [23] Ibrahim J, de Schutter E, Op de Beeck K. GSDME: A potential ally in cancer detection and treatment [J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(5): 392-394.
- [24] Lin W L, Chen Y, Wu B M, *et al.* Identification of the pyroptosis-related prognostic gene signature and the associated regulation axis in lung adenocarcinoma [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 161.
- [25] Li X Y, He J. A novel pyroptosis-related gene signature for early-stage lung squamous cell carcinoma [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 6439-6453.
- [26] 丁华胜, 黄燕, 王凤媛. 丹皮酚对心肌缺血再灌注损伤保护中 Toll 样受体 4、心肌焦亡影响的作用机制 [J]. *陕西中医*, 2021, 42(12): 1659-1662.
- [27] 陈曦, 李靖, 朱玲, 等. 积雪草酸联合奥沙利铂对结肠癌 HCT116 细胞凋亡、自噬和焦亡的调控作用研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(3): 274-280.
- [28] 贺海峰, 华鹏, 崔翔. 大黄牡丹汤对脂多糖诱导肠上皮细胞焦亡及 NLRP3/caspase-1 通路的影响 [J]. *河北医学*, 2021, 27(11): 1791-1795.
- [29] 张振, 曾普华, 郜文辉, 等. 基于虚毒瘀病机理论探讨细胞焦亡与肝癌关系 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(5): 818-820.

[责任编辑 潘明佳]