

基于生物信息学探讨胃癌相关基底膜基因及中药预测

符珊瑚¹, 封杰妮¹, 黎祖鸣¹, 陈俊旭², 刘添文^{3*}

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

3. 广东省中医院, 广东 广州 510120

摘要: 目的 探究胃癌患者的基底膜差异基因之间以及与预后的相关性, 并预测调控差异基因表达的中药, 通过统计分析中药的性味归经、药物分类为中医药治疗胃癌提供理论支持, 有利于后续中医药开发及中西医联合治疗策略的制定。方法 下载TCGA数据库中胃癌患者的转录组数据, 通过检索文献获取基底膜相关基因并筛选、分析其在胃癌的表达量及共表达情况, 并对差异基因进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析和疾病本体(disease ontology, DO)富集分析。通过GEPIA数据库对差异倍数大的基底膜差异基因进行预后分析, 再通过CTD数据库查找对基因有调控作用的化学成分。应用COREMINE数据库查找相关中药, 并通过古今医案云平台统计高频中药的性味归经、药物分类。结果 共筛选出15个与预后相关的基底膜基因, 根据参考文献筛选出45种化学成分, 得到高频中药为茶树根、姜皮、干姜、丹参、人参等; 药性以平、温为主; 药味以甘、苦为主; 归经以脾、肺、肝经居多; 以补虚药、收涩药、清热药、活血化瘀药、理气药、化痰止咳平喘药为主。结论 通过生物信息学分析得出胃癌相关基底膜基因及对应的高频中药, 为治疗胃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: 基底膜; 胃癌; 生物信息学; 中药预测; 茶树根; 姜皮; 干姜; 丹参; 人参

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2023)15 - 4948 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.15.020

Study on stomach adenocarcinoma related basement membrane genes and prediction of traditional Chinese medicine based on bioinformatics

FU Shan-shan¹, FENG Jie-ni¹, LI Zu-ming¹, CHEN Jun-xu², LIU Tian-wen³

1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Abstract: Objective To explore the correlation between basement membrane differential genes in patients with stomach adenocarcinoma and the correlation between the differential genes and prognosis, and predict the traditional Chinese medicine (TCM) that regulates the expression of differential genes, and provide theoretical support for the treatment of gastric cancer by TCM through statistical analysis of the property, flavor, attributive channel and drug classification of TCM, which is conducive to the subsequent development of TCM and the formulation of treatment strategies of integrated Chinese and western medicine. **Methods** Transcriptome data of patients with stomach adenocarcinoma were downloaded from the TCGA database. The basement membrane-related genes were obtained through literature search, and their expression levels and co-expression in gastric cancer were screened and analyzed, and the differential genes were analyzed through gene ontology (GO) functional enrichment analysis, Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and disease ontology (DO) enrichment analysis. Prognostic analysis of basement membrane differential genes with large differential multiples was performed using GEPIA database. CTD database was used to find the chemical components that have regulatory effects on genes. COREMINE database was used to search for related TCM, and property, flavor, attributive channel and drug classification of high-frequency TCMs were counted through the

收稿日期: 2023-04-12

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20231114)

作者简介: 符珊瑚, 本科, 研究方向为中医药防治胃肠疾病。E-mail: 2811142065@qq.com

*通信作者: 刘添文, 副主任医师, 研究方向为中医药防治胃肠功能疾病。E-mail: liutianwen100@163.com

cloud platform of ancient and modern medical records. **Results** A total of 15 basement membrane genes related to prognosis were selected, 45 chemical components were screened according to the references, and the high frequency TCMs were Chashugen (root of *Camellia sinensis*), Jiangpi (peel of *Zingiber officinale*), Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*), Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*), Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), etc. The medicinal properties were mainly flat and warm; The flavor were mainly sweet and bitter; Spleen, lung and liver channels were the main channels. The main drugs were tonifying deficiency, receiving astringent, clearing heat, promoting blood circulation and removing blood stasis, regulating *qi*, resolving phlegm and relieving cough and asthma. **Conclusion** The basement membrane genes related to stomach adenocarcinoma and the corresponding high frequency TCM were obtained through the analysis of bioinformatics technology, which provides ideas for the development of new Chinese medicine for the treatment of stomach adenocarcinoma and the micro-excavation of Chinese medicine theory.

Key words: basement membrane; stomach adenocarcinoma; bioinformatics; prediction of traditional Chinese medicine; root of *Camellia sinensis*; peel of *Zingiber officinale*; *Zingiberis Rhizoma*; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; *Ginseng Radix et Rhizoma*

胃癌是全球第5大常见癌症，在全球癌症相关死亡率中排名第3^[1]，也是中国最常见的恶性肿瘤之一^[2]。胃癌作为一种多因素疾病，遗传因素、环境因素以及幽门螺旋杆菌感染等均可能增加罹患胃癌的风险，其治疗手段包括手术切除、细胞毒性疗法、免疫治疗、靶向治疗等^[3]。基底膜是上皮组织和间皮组织下方一层薄而紧密的细胞外物质，对癌症的转移扩散有重要意义，并与90%的癌症相关死亡有关^[4]。在内皮细胞中，通过无翼型小鼠乳腺肿瘤病毒整合位点家族（wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family, WNT）信号通路，抗氧化酶超氧化物歧化酶-3诱导血管正常化并赋予内皮细胞基底膜使效应T细胞通过并进入肿瘤微环境的能力^[5]。胃癌在中医中可归为“胃反”“噎膈”“胃脘痛”等范畴，虽然中医学没有对胃癌进行专门的论述，但对其症状、病因病机等有广泛研究^[6]。目前，中医药在胃癌的中医证型^[6]、中成药治疗胃癌^[7]及其作用机制如抗幽门螺旋杆菌^[8]、抗感染^[9]、抑制胃癌细胞的增殖和凋亡^[10]、抑制氧化应激^[11]、抑制糖酵解^[12]、抑制血管生成^[13]等方面取得进展。西医的免疫治疗如嵌合抗原受体T细胞免疫疗法具有良好的效果，但该疗法可能导致患者中毒甚至死亡^[14]，而相比之下中医药的安全性高，具有多组分、多靶点的特点^[14]。由此可见，研究中医药调控基底膜相关基因的作用对胃癌治疗有积极意义，不仅能够从微观角度丰富中医药治疗肿瘤的相关理论，还对未来的中医药开发以及中西医结合治疗胃癌有一定的参考价值。

1 材料与方法

1.1 差异基因分析

通过检索中外数据库查阅相关文献得到基底膜基因名称^[15]。从TCGA数据库（<https://portal.gdc.cancer.gov/>）下载胃癌的转录组数据，使用R语言ver 4.0.5分析胃癌转录组测序数据，获得在胃癌中基底膜基因的表达量，选取P<0.001的基因绘制基底膜基因在正常组与肿瘤组的火山图。

cancer.gov/）下载胃癌的转录组数据，使用R语言ver 4.0.5分析胃癌转录组测序数据，获得在胃癌中基底膜基因的表达量，选取P<0.001的基因绘制基底膜基因在正常组与肿瘤组的火山图。

1.2 基因共表达网络

将基底膜差异基因以差异倍数（fold change, FC）的对数值(log₂FC)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。

1.3 关键基因临床相关分析

保留log₂FC在1.0以上及-1.0以下的基底膜差异基因，使用Gene Expression Profiling Interactive Analysis（GEPIA）数据库（<http://gepia2.cancer-pku.cn/>）分析基底膜基因表达水平与胃癌的生存时间的相关性。在搜索框内输入基因名称后进入GEPIA数据库的“Survival Plots”（生存图）的界面，于Gene框中输入筛选基因，“Datasets Selection”（数据集选择）选择“STAD”，调整方法、截断值、风险比率、横轴单位等相关参数后，点击“Plot”进行绘制，重复以上操作即可筛选得到在肿瘤和正常组织中差异排名靠前的基因生存曲线。

1.4 基因本体（gene ontology, GO）功能富集分析和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

使用“ClusterProfiler”程序包将得到的基底膜差异基因分别进行GO富集分析^[16]和KEGG富集分析^[17]，分析基因产物承担的生物学过程（biological process, BP）、细胞组分（cellular component, CC）、分子功能（molecular function, MF）以及相关通路。

1.5 疾病本体（disease ontology, DO）疾病分析

使用“DOSE”程序包将得到的基底膜基因进行DO分析^[18]，分析基因与其余疾病相关程度。

1.6 中药预测

将基底膜基因提交至 Comparative Toxicogenomics Database (CTD) 数据库 (<http://ctdbase.org/>)，查找能够调控基底膜差异基因的所有化学成分，再通过查阅文献以及参考 CTD 数据库中基因与化学成分的相关性的文献支持数 (>1000) 来筛选化学成分，最后将筛选得到的化学成分与原有的基底膜差异基因对应。在 COREMINE 数据库 (<https://www.coremine.com/>) 中寻找包含对应化学成分的中药名称，同时参照《中国药典》《中药大辞典》《中华本草》《中医学》的规范，进行中药的筛选。

1.7 中药分析

将筛选得到的全部中药及部分基因所对应的中药输入古今医案云平台 (<https://www.yiankb.com/>) 的医案模板，创建相对应的医案库，再分别加入分析池中进行中药性味、归经的频数统计，最后参照《中医学》的中药分类目录对药物类别进行统计分析。

2 结果

2.1 基底膜差异基因分析

查阅相关文献得到基底膜相关基因，并提取基因在胃癌及正常组织中的表达量，选取 $P < 0.001$ 的差异基因，筛选出 66 个上调基因和 27 个下调基因，绘制胃癌中基底膜相关基因火山图，如图 1 所示。图中绿色部分为下调基因，即低表达基因，红色部分为上调基因，即高表达基因。从图 1 中可看出，基底膜基因在胃癌中多为高表达。

2.2 基因相关性分析

将基底膜差异基因进行相关性分析，以 \log_2FC 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。图中横纵坐标均为基因的名称，颜色深浅代表相关性的强弱，红色越深则表示 2 个基因之间正相关性越强；蓝色越深则表示负相关性越强，方格里的数值代表相关系数。由图 2 可知，20 种基因中部分基因呈极高的相关性，如 *COL4A6* 和 *COL4A5*、*THBS2* 和 *BGN*、*PTN* 和 *SPARCL1*、*SMOC2* 和 *SPARCL1*、*SMOC2* 和 *NTNI*，其中最高相关系数为 0.85 (*COL4A6* 和 *COL4A5*)；负相关性较低。

2.3 基底膜基因预后分析

在 93 个基因中保留 \log_2FC 在 1.0 以上及 -1.0 以下的部分，得到 60 个基底膜基因，将其提交至

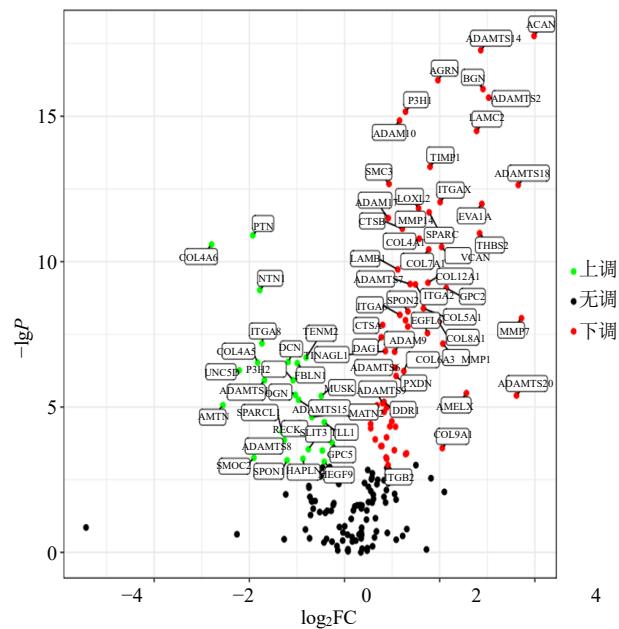


图 1 胃癌中基底膜基因差异分析火山图

Fig. 1 Volcano map of differential analysis of basement membrane genes in stomach adenocarcinoma

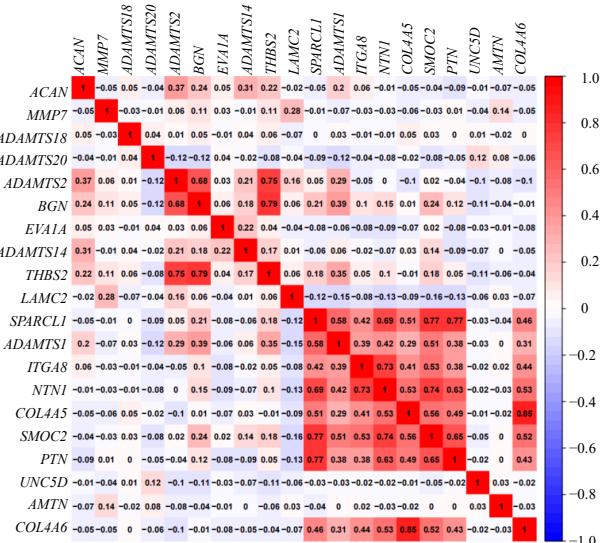


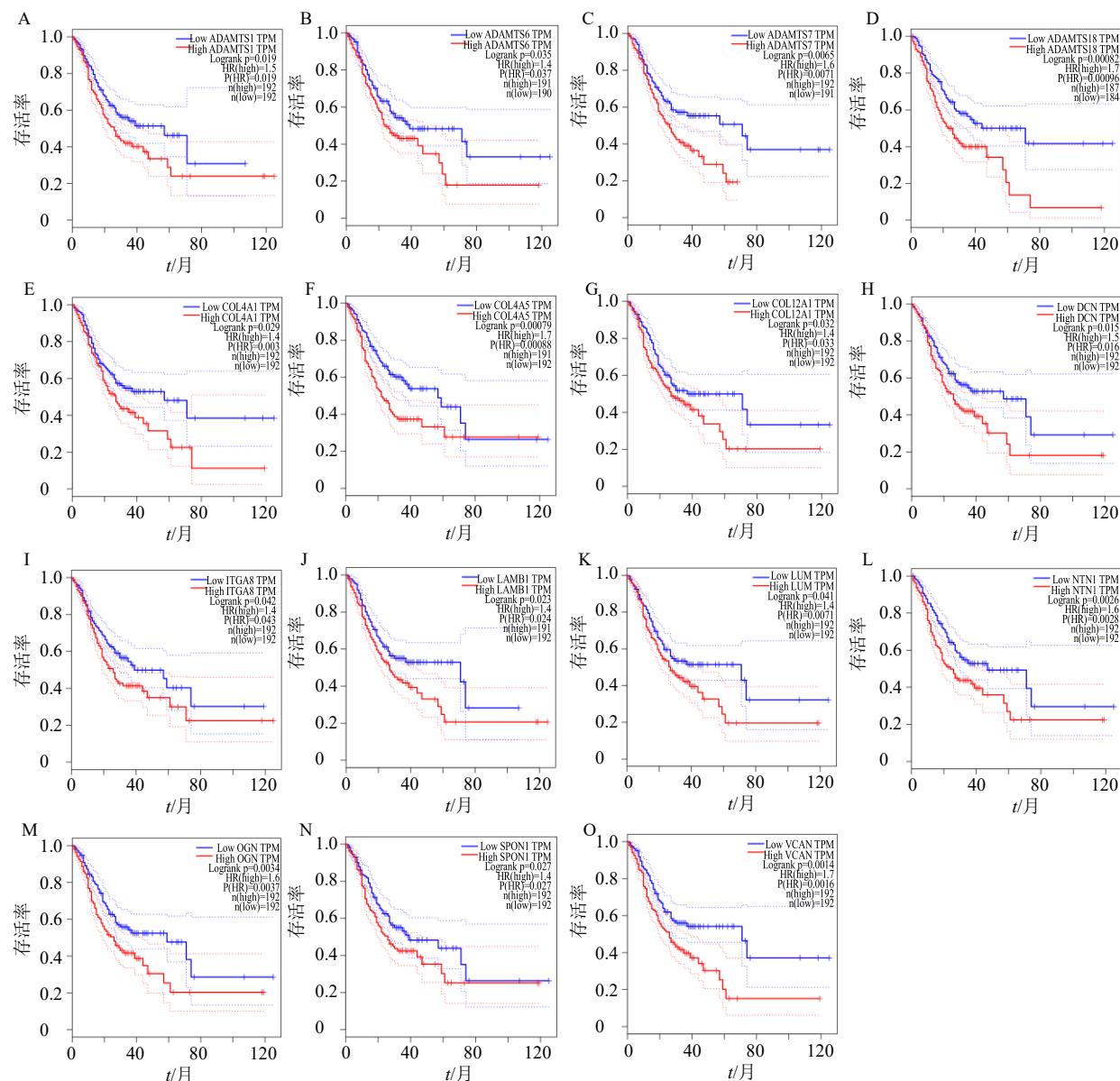
图 2 基底膜基因相关性分析

Fig. 2 Correlation analysis of basement membrane genes

GEPIA 数据库，进行胃癌临床生存分析，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，基底膜基因的表达量与胃癌的生存时间明显相关。

2.4 基底膜基因 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

将得到的胃癌中差异表达的基底膜基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。筛选条



A~O-分别对应基因 *ADAMTS1*、*ADAMTS6*、*ADAMTS7*、*ADAMTS18*、*COL4A1*、*COL4A5*、*COL12A1*、*DCN*、*ITGA8*、*LAMB1*、*LUM*、*NTN1*、*OGN*、*SPON1*、*VCAN* 的生存曲线图

A—O-respectively corresponds to the survival curves of genes *ADAMTS1*, *ADAMTS6*, *ADAMTS7*, *ADAMTS18*, *COL4A1*, *COL4A5*, *COL12A1*, *DCN*, *ITGA8*, *LAMB1*, *LUM*, *NTN1*, *OGN*, *SPON1*, *VCAN*

图3 预后相关基因与胃癌的生存分析

Fig. 3 Survival analysis of prognostic related genes and stomach adenocarcinoma

件为校正后 $P < 0.05$ ，绘制 GO 功能富集分析气泡图（图 4-A）和 KEGG 通路富集分析气泡图（图 4-B），图中以圆圈大小和颜色深浅反映富集程度以及校正后 P 值大小。GO 富集分析的结果显示，筛选出的基底膜基因在 BP 中主要与细胞外基质组织、细胞基质黏附、细胞外结构组织、胚层形成以及分化相关；在 CC 中主要与含胶原蛋白的细胞外基质、基底膜、内质网腔、酶活性相关；在 MF 中主要与整合素结合、胞外基质结构成分、糖胺聚糖结合、

金属肽酶活性、内肽酶活性、金属内肽酶活性等有关。KEGG 通路富集分析的结果显示，筛选出的基因与磷脂酰肌醇-3-激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路、黏着斑、细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 受体相互作用、人类乳突病毒感染和癌症等相关。

2.5 基底膜基因 DO 疾病分析

将得到的胃癌中差异表达的基底膜基因进

行 DO 疾病分析, 选取校正后 $P < 0.05$ 的疾病, 并以校正后 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该疾

病中的基因数目。由图 5 可知, 基底膜基因与多种疾病有关, 其中多为癌症 (如骨肉瘤、骨癌、乳腺癌、结缔组织癌)、遗传性皮肤病以及与心脏相关的疾病。

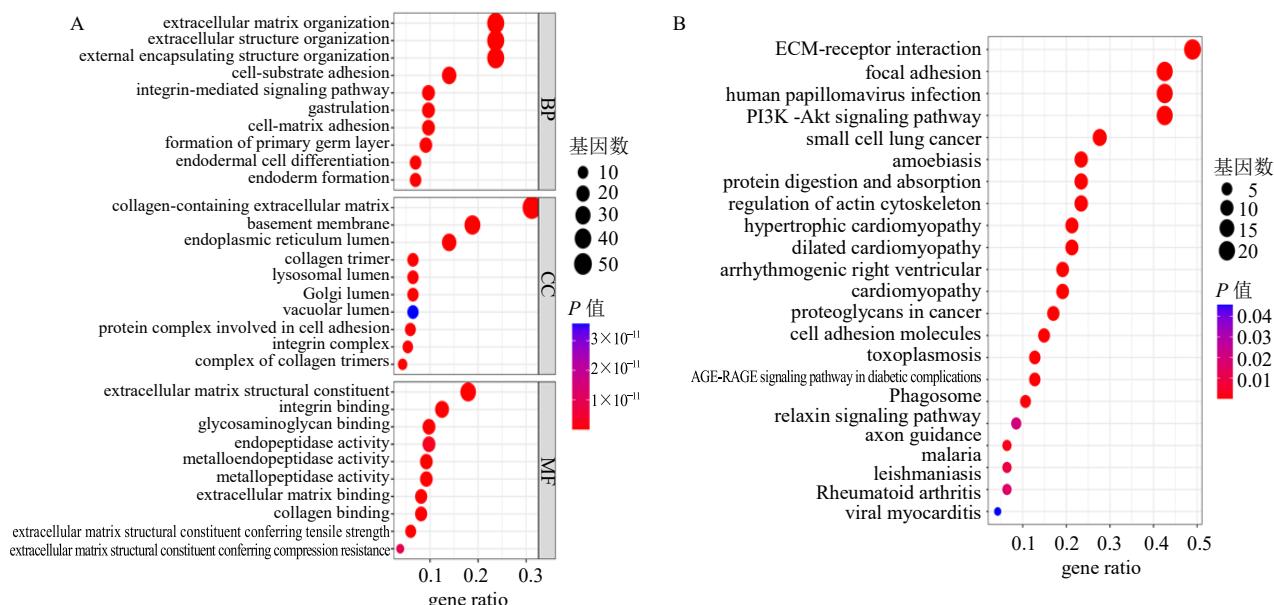


图 4 基底膜基因 GO 功能富集分析 (A) 和基底膜基因 KEGG 通路富集分析 (B)

Fig. 4 GO functional enrichment analysis (A) and KEGG pathway enrichment analysis (B) of basement membrane genes

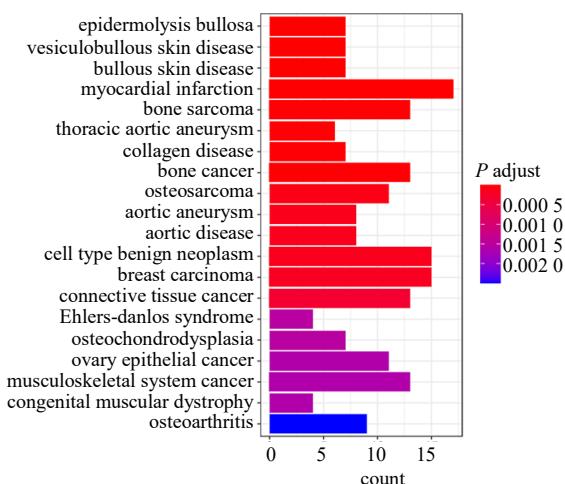


图 5 基底膜基因 DO 富集分析

Fig. 5 DO enrichment analysis of basement membrane genes

2.6 调控预后相关基因的中药预测与分析

将预后相关的基底膜基因提交至 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 1288 味中药, 出现频次 5958 次。根据《中国

药典》《中药大辞典》《中华本草》《中医药 (第 10 版)》等工具书对于出现频次在 9 次以上的中药进行统计, 共筛选出 141 味中药, 见表 1、2。

由于部分药物没有明确的性味归经, 故对中药的不同属性分别统计。四气 104 次: 温 (33 次) > 平 (31 次) > 寒 (28 次) > 凉 (9 次) > 热 (3 次), 见图 6; 五味 162 次: 甘 (49 次) > 苦 (48 次) > 辛 (29 次) > 涩 (20 次) > 酸 (11 次) > 淡 (3 次) > 咸 (2 次), 见图 7; 归经 234 次: 脾经 (47 次) > 肺经 (39 次) = 肝经 (39 次) > 肾经 (29 次) = 心经 (29 次) > 胃经 (27 次) > 大肠经 (16 次) > 膀胱经 (3 次) > 胆经 (2 次) = 心包经 (2 次) > 三焦经 (1 次), 见图 8。有明确药物分类的中药共 92 味, 补虚药 (22 味) > 收涩药 (11 味) = 清热药 (11 味) > 活血化瘀药 (10 味) > 理气药 (8 味) > 化痰止咳平喘药 (7 味) > 解表药 (5 味) > 温里药 (3 味) = 利水渗湿药 (3 味) = 止血药 (3 味) > 泻下药 (2 味) = 安神药 (2 味) = 化湿药 (2 味) > 息风止痉药 (1 味) = 涌吐药 (1 味) = 祛风湿药 (1 味), 见图 9。

进一步选择胶原蛋白 α -5 (IV) 链 (collagen alpha-5 (IV) chain, COL4A5), 轴突导向因子-1

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>COL4A5</i> 、 <i>ADAMTS18</i> 、 <i>ADAMTS6</i>	estradiol	火麻仁、麦芽、玉米须、葛花、葛根、茶树根
<i>VCAN</i>	doxorubicin	荜澄茄、萹蓄、藤黄、枳椇子、黄蜀葵花、片姜黄、郁金、白芨、黄芪、旋覆花、丹参、黄芩
	lipopolysaccharides	黄芩、丹参、海参、人参、旋覆花、连翘、苏木、青天葵、白术、肿节风、五味子
	polycyclic aromatic hydrocarbons	麝香、珍珠、黄杨、茶树根、落地生根、松叶、瓦楞子、八角莲、酢浆草、松节油、灯心草、白芥子
	toxins, biological	全蝎、蓖麻子、蜂蜜、紫苏、蜈蚣、山豆根、辛夷
<i>NTN1</i>	aldehydes	肉桂、丹参、桂枝、甜杏仁、九香虫、紫苏、青蒿、鱼腥草、白葡萄干、茶树根、芫荽、枳实、橙皮、红花
	cocaine	火麻仁、商陆、罗布麻、延胡索、远志
	plant preparations	人参、白果、银杏叶、姜皮、生姜、干姜、麻黄、大蒜、葫芦巴、当归、郁金、姜黄、苦瓜、蒺藜、大黄
<i>OGN</i> 、 <i>ADAMTS7</i>	particulate matter	松节、杨树花、槐角、柏子仁、槐花、桂花、女贞子
<i>DCN</i>	hydrocarbons, chlorinated	海狗肾、落地生根、玳瑁、天南星、乔木刺桐、麝香、瓦楞子、葱白
	bisphenol A	石决明、菟丝子、芦笋、芦根、马齿苋、瓦楞子、芫荽、茶树根、紫梢花
<i>ADAMTS1</i>	dihydrotestosterone	蒺藜、冬葵果、黑芝麻、使君子
<i>SPON1</i>	flavonoids	黄芩、茶树根、白果、啤酒花、淫羊藿、桑叶、白葡萄干、甘草、苦参、桑白皮、桑葚、沙棘
<i>COL12A1</i>	arsenicals	紫菜、海藻、玳瑁、凤尾草、苍术
<i>COL4A1</i>	acetylcysteine	马勃、冬凌草、茶树根、野菊花

表2 部分高频中药

Table 2 Some high frequency traditional Chinese medicine

中药	频次	中药	频次
茶树根	27	银杏叶	15
姜皮	20	玉米须	15
干姜	19	紫苏	15
生姜	19	郁金	14
丹参	17	姜黄	14
人参	16	肉桂	14
人参花	16	红花	14
人参叶	16	白葡萄干	13
白果	15	大蒜	13
蜂蜜	15	当归	13
黄芩	15	海藻	13
火麻仁	15	厚朴花	13
灵芝	15	三七	13

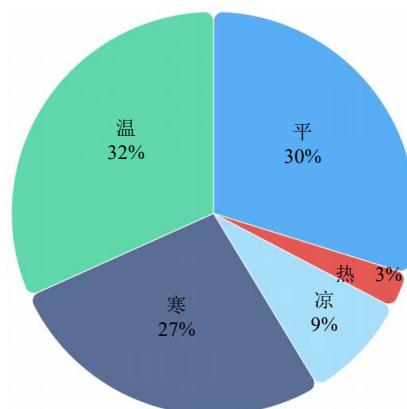


图6 中药四气统计分析

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

(netrin-1, *NTN1*) 和一种具有血小板反应蛋白基序 18 的解聚素和金属蛋白酶 (a disintegrin and

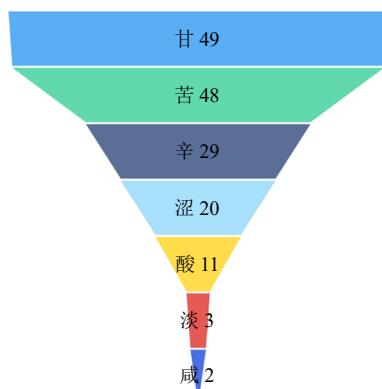


图7 中药五味统计分析

Fig. 7 Statistical analysis of five flavors of TCM

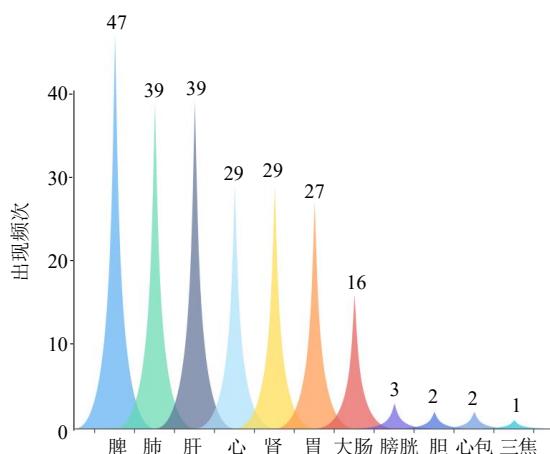


图8 中药归经统计分析

Fig. 8 Statistical analysis of meridian tropism of TCM

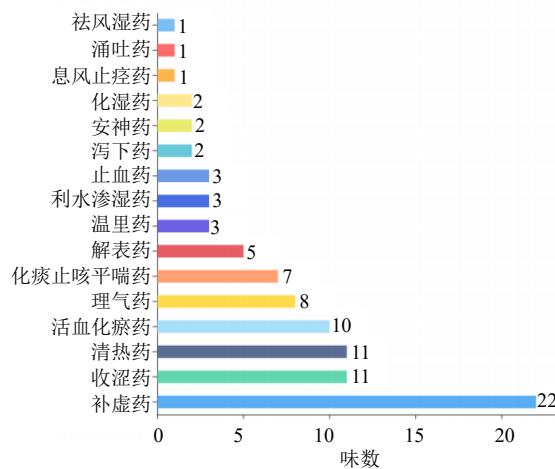


图9 中药分类统计分析

Fig. 9 Classified statistical analysis of TCM

metalloproteinase with thrombospondin motifs 18, *ADAMTS18*) 单独进行归经频次统计, 结果表明 *COL4A5* 与肝经(179次)、肺经(158次)、脾经(156

次)、胃经(119次)、肾经(100次)相关性最强; *NTN1* 与肝经(33次)、脾经(28次)、肾经(25次)相关性最强; *ADAMTS18* 与肝经(251次)、肺经(200次)、脾经(168次)、胃经(148次)、肾经(122次)相关性最强, 如图10所示。

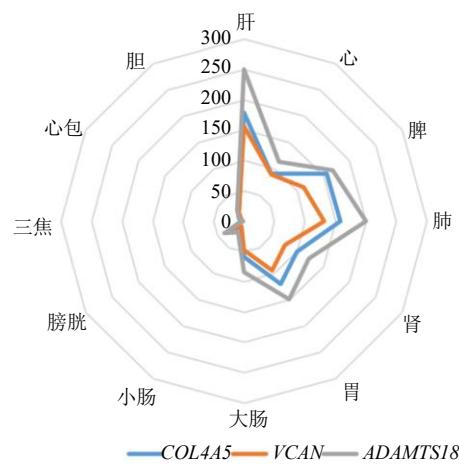


图10 3种基因归经统计雷达图

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

3 讨论

基底膜是最古老的动物细胞外基质, 位于上皮细胞下, 形成片状结构并包围大多数组织^[19], 主要由蛋白聚糖、胶原蛋白、胶原蛋白修饰酶和扩展 *ADAMTS* 蛋白酶家族成员组成^[15], 包含对细胞的黏附和转移起关键作用的 IV 型胶原和层黏连蛋白^[19]。基底膜指导细胞极性、分化、迁移和存活, 其功能与肿瘤疾病密切相关^[20]。编码基底膜主要结构成分 IV 型胶原的 *COL4A5* 可通过激活 Wnt 信号通路, 或者通过增强胃癌细胞对间皮细胞的黏附能力来促进胃癌腹膜转移^[21]。*ADAMTS18* 将腔内激素受体信号传导与基底膜重塑和干细胞激活联系起来^[22], 预后与高度突变的抗原 *ADAMTS18* 的过表达和胃癌中抗原提呈细胞的浸润有关^[23]。*NTN1* 通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 和 PI3K/Akt 信号通路促进胃癌细胞迁移, *NTN1* 及其受体可协同促进胃癌细胞的神经侵袭, 与预后不良相关^[24]。

GO 分析和 KEGG 分析显示, 筛选出的基底膜相关基因主要与细胞外基质组织、基底膜等相关, 且显著富集在 PI3K/Akt 信号通路、黏着斑和癌症等。细胞外基质作为肿瘤微环境的重要组成部分, 可以影响癌症的特征, 并参与促进癌症发生、发展

和转移的细胞过程，其沉积与多种肿瘤的不良预后有关^[25]。相较癌症患者的其他通路，PI3K/Akt 信号通路中的许多成分更频繁地通过扩增、突变和移位对疾病靶向以使通路激活^[26]，但是其活性异常不仅可能导致细胞恶性转化，而且与肿瘤细胞的迁移、黏附、血管生成以及细胞外基质降解等有关^[27]。黏着斑系统中的黏着斑激酶活性上调和纤维化水平升高与 CD8⁺ T 细胞浸润不良有关，抑制局灶性黏着激酶可显著限制肿瘤进展，延长癌症患者的生存时间^[26-28]。

中药及其有效成分以及中药复方均可调控基底膜。如姜黄素能通过抑制基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、MMP-9 表达破坏基底膜等方式阻止膀胱癌生长、侵袭、转移^[29]。当归水提液对小鼠黑素瘤细胞 B16-BL6 与基底膜层黏连蛋白黏附能力有双向调节作用，对 B16-BL6 细胞穿越基底膜的运动能力有显著抑制作用^[30]。(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸是绿茶中主要的黄酮类物质，在前列腺癌中能阻止前列腺特异性抗原引发的基底膜降解以及 MMP-2 的激活^[31]。在中药复方研究中，参芪地黄汤、杞菊地黄丸等 4 个中药复方能有效减轻肾小球基底膜的增厚，进而降低尿微量白蛋白的排泄，保护肾功能^[32]。而有关中药通过调控基底膜影响胃癌的文献较少，后续有待挖掘。

本研究通过分析 TCGA 数据库与胃癌基底膜差异基因的表达，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。最终得出与胃癌基底膜有关中药的四气以平、温、寒为主，五味以甘、苦、辛为主，提示胃癌的病因病机主要是脾胃气虚和痰湿内阻 2 类，二者互为因果，胃癌患者多并见，因此其治疗多用辛、甘、平的中药以补益升提中焦之气，辛、苦、寒的中药以燥湿化痰行水，性味两端的药物相互促进、相互制约。本研究通过分析高频药物发现，活血化瘀法是中晚期胃癌治疗的基本原则，改善血液的高凝状态可对病灶产生多方面的防治作用。杨志峥^[33]在化瘀健脾汤中运用红花活血化瘀止痛，联合 FOLFOX4 方案（包括奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶）治疗可使中晚期胃癌患者生活质量明显提高，机体免疫力增强；有研究证明三七和郁金各自联合西医治疗均可显著降低血清肿瘤标志物水平并提高晚期胃癌临床疗效^[34-35]。除活血化瘀外，胃癌的治疗还兼用人参、黄芪等益气健脾药以扶正气，气

旺血畅则瘀自化。郭凯凯等^[36]通过网络药理学对“黄芪-人参”药对进行机制挖掘，发现其可能通过调控血管平滑肌增殖、凋亡过程、细胞因子应答等过程治疗胃癌并起到扶正气作用。人参黄芪复方也被证明对人胃癌 MGC-803 细胞具有一定的增殖抑制、促进细胞凋亡和抑制细胞迁移的作用^[37]。

整体归经统计以脾、肺、肝、肾、心和胃经为主，单个基因的归经统计以肝、肺、脾、胃和肾经为主，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。单个基因归经中肝经药物出现频率大于脾经和肺经，但差距不大，其可能原因是在中医理论中肝木气机不畅则克伐脾土，易影响中焦脾胃运化；肝、肺主一身气机升降，一方气运失司则全身气机逆乱，许多化湿药、理气药和化痰止咳平喘药往往也归于肝经。整体归经中胃经药物少于其他五脏药物，可能与胃癌患者后期五脏功能低下明显而胃的腐熟功能不是主要矛盾有关，后续有待进一步分析。药物分类统计以补虚药、收涩药、清热药、活血化瘀药、理气药、化痰止咳平喘药为主。其药物对应的病机与中医理论中对于胃癌的病机认识大致相同，即脾胃气虚、痰阻气滞、湿热困脾、气血瘀阻几类，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。

本研究通过基底膜差异表达基因探寻相关的中药，并将基因与中药的性味归经进行关联，发现微观层面的基因与当下中医治疗胃癌的理论观念以及用药是一致的，此研究可以从微观以及宏观层面进一步丰富中医理论，为中医药治疗胃癌提供理论依据，并对未来深入挖掘中医经典中可能存在的微观机制提供参考借鉴。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) 涉及的基底膜基因数量较少，微观机制尚未完全覆盖；(2) 仅统计频数在 9 次以上的中药及性味归经、药物分类，可进一步扩大统计范围以获得更为准确、更为客观的结果；(3) 通过“差异基因-调控成分-中药”这条研究思路得到了相关中药，但其是否能够调控基底膜仍需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] Smyth E C, Nilsson M, Grabsch H I, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

- [2] Gao K, Wu J. National trend of gastric cancer mortality in China (2003—2015): A population-based study [J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 24.
- [3] Sexton R E, Al Hallak M N, Diab M, et al. Gastric cancer: A comprehensive review of current and future treatment strategies [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(4): 1179-1203.
- [4] Chang J L, Chaudhuri O. Beyond proteases: Basement membrane mechanics and cancer invasion [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(8): 2456-2469.
- [5] Martínez-Rey D, Carmona-Rodríguez L, Fernández-Aceñero M J, et al. Extracellular superoxide dismutase, the endothelial basement membrane, and the WNT pathway: New players in vascular normalization and tumor infiltration by T-cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 579552.
- [6] 苏园园, 刘宁宁, 赖优莹, 等. 胃癌中医证型研究进展 [J]. 陕西中医, 2023, 44(2): 262-266.
- [7] 刘嘉, 赵庆年, 乔鑫, 等. 抗胃癌中成药的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2015, 5(6): 410-413.
- [8] Zhang S, Mo F, Luo Z X, et al. Flavonoid glycosides of *Polygonum capitatum* protect against inflammation associated with *Helicobacter pylori* infection [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126584.
- [9] Yin J, Yi J Y, Yang C, et al. Weiqi Decoction attenuated chronic atrophic gastritis with precancerous lesion through regulating microcirculation disturbance and HIF-1 α signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2651037.
- [10] Cai T T, Zhang C Z, Zhao Z M, et al. The gastric mucosal protective effects of astragaloside IV in mngn-induced GPL rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 291-299.
- [11] Zhao Y, Li B T, Wang G Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharides inhibit 1-methyl-2-nitro-1-nitrosoguanidine induced precancerous lesions of gastric cancer in rats through regulating Wnt/ β -catenin pathway and altering serum endogenous metabolites [J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2660.
- [12] 吴秋雪, 孙梦瑶, 许博, 等. 左金丸醇提物抑制人胃癌 SGC-7901 细胞糖酵解的作用机制 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 145-151.
- [13] Deng X, Liu Z W, Wu F S, et al. A clinical study of Weining Granules in the treatment of gastric precancerous lesions [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(2): 164-172.
- [14] Xu Z G. Modernization: One step at a time [J]. *Nature*, 2011, 480(7378): S90-S92.
- [15] Jayadev R, Morais M R P T, Ellingford J M, et al. A basement membrane discovery pipeline uncovers network complexity, regulators, and human disease associations [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(20): eabn2265.
- [16] He Y F, Liu F Y, Zhang W X. Tangeritin inhibits adipogenesis by down-regulating C/EBP α , C/EBP β , and PPAR γ expression in 3T3-L1 fat cells [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 13642-13648.
- [17] Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, et al. KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D353-D361.
- [18] Schriml L M, Arze C, Nadendla S, et al. Disease Ontology: A backbone for disease semantic integration [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: D940-D946.
- [19] Banerjee S, Lo W C, Majumder P, et al. Multiple roles for basement membrane proteins in cancer progression and EMT [J]. *Eur J Cell Biol*, 2022, 101(2): 151220.
- [20] Cai J H, Zhang X K, Xie W, et al. Identification of a basement membrane-related gene signature for predicting prognosis and estimating the tumor immune microenvironment in breast cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1065530.
- [21] Bao B W, Zheng C L, Yang B W, et al. Identification of subtype-specific three-gene signature for prognostic prediction in diffuse type gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1243.
- [22] Ataca D, Aouad P, Constantin C, et al. The secreted protease Adamts18 links hormone action to activation of the mammary stem cell niche [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 1571.
- [23] You W Q, Ouyang J, Cai Z R, et al. Comprehensive analyses of immune subtypes of stomach adenocarcinoma for mRNA vaccination [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 827506.
- [24] Yin K, Wang L J, Xia Y W, et al. Netrin-1 promotes cell neural invasion in gastric cancer via its receptor neogenin [J]. *J Cancer*, 2019, 10(14): 3197-3207.
- [25] Yang Z, Xue F F, Li M H, et al. Extracellular matrix characterization in gastric cancer helps to predict prognosis and chemotherapy response [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 753330.
- [26] Sun C H, Yuan Q, Wu D D, et al. Identification of core genes and outcome in gastric cancer using bioinformatics analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70271-70280.
- [27] 黄萨础拉. 乙酰肝素酶通过下调 PI3K-AKT 信号通路中 PKCa 促进胃癌侵袭转移 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.

- [28] Jiang H, Hegde S, Knolhoff B L, et al. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2016, 22(8): 851-860.
- [29] Wroński P, Wroński S, Kurant M, et al. Curcumin may prevent basement membrane disassembly by matrix metalloproteinases and progression of the bladder cancer [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 32.
- [30] 顾勤, 徐建亚, 程罗根, 等. 当归对黑色素瘤细胞粘附、侵袭、运动和转移能力的影响 [J]. 中药材, 2007, 30(3): 302-305.
- [31] Pezzato E, Sartor L, Dell'Aica I, et al. Prostate carcinoma and green tea: PSA-triggered basement membrane degradation and MMP-2 activation are inhibited by (-)epigallocatechin-3-gallate [J]. *Int J Cancer*, 2004, 112(5): 787-792.
- [32] 陈霞波, 寿旗扬, 龚文波, 等. 4种中药复方对 DN 大鼠超微组织结构的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1988-1991.
- [33] 杨志峥. 化瘀健脾汤联合 FOLFOX4 方案治疗胃癌中晚期的临床疗效及对生活质量的影响 [J]. 中医研究, 2022, 35(1): 43-48.
- [34] 安琦, 王伟, 林洁, 等. 疏肝固本消癥方联合化疗治疗肝郁脾虚型老年晚期胃癌的临床效果 [J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(10): 1642-1647.
- [35] 高庆, 梁辰. 调胃和血汤联合阿帕替尼靶向治疗晚期胃癌临床研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(6): 64-66.
- [36] 郭凯凯, 赵艺蔓, 陈晓宇, 等. 基于网络药理学方法研究“黄芪-人参”药对治疗胃癌的作用机制 [J]. 西部中医药, 2022, 35(11): 40-46.
- [37] 韦尉元, 吴琨, 王晓通, 等. 5-FU 联合人参黄芪复方对人胃癌 MGC-803 细胞生物学行为的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1647-1651.

[责任编辑 潘明佳]