

消积化痰丸治疗非小细胞肺癌作用机制的网络药理学分析

★ 吴竞¹ 陆运鑫² 唐友明² 侯恩存² 郑景辉² 唐伟智¹ 谢俊宇¹ (1. 广西中医药大学研究生院 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院 南宁 530011)

[摘要] 目的: 运用网络药理学方法, 研究消积化痰丸对非小细胞肺癌的潜在作用机制, 分析其多成分-多靶点-疾病的相互关系。方法: 收集消积化痰丸的药物活性成分和潜在靶点, 并在 CTD 数据库获取非小细胞肺癌的相关靶蛋白, 进而筛选出药物活性成分与疾病的共享基因。利用 Cytoscape 软件构建蛋白互作网络图 (PPI) 并绘制成分-靶点、靶点-通路关系图。使用生物学信息注释库 (DAVID) 进行基因本体 (GO) 功能富集分析与基于京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析研究其作用机制。结果: 消积化痰丸共 92 个药物活性成分可与非小细胞肺癌 874 个核心靶蛋白相互作用; 网络分析显示关键靶蛋白有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、白细胞介素 6 (IL6) 以及丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1) 等; 成分-靶点网络图提示腺嘌呤 (adenine)、硬脂酸 (Stearic Acid) 及胆固醇 (Cholesterol) 等是消积化痰丸主要活性成分; 糖类消化与吸收、内分泌等因素调节钙离子重吸收信号通路以及脂肪酸降解等信号通路是主要生物途径。结论: 消积化痰丸可能通过调节细胞糖代谢、抗炎等方面抑制肿瘤细胞增殖及增加细胞凋亡速率, 多靶点、多通路发挥抗肿瘤作用。

[关键词] 网络药理学; 非小细胞肺癌; 消积化痰丸; 作用机制

中图分类号: R285.5 文献标识码: A

Mechanism of Xiaoji Huayu Pill in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Based on Network Pharmacology

WU Jing¹, LU Yun-xin², TANG You-ming², HOU En-cun², ZHENG Jing-hui², TANG Wei-zhi¹, XIE Jun-yu¹

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China.

[Abstract] Objective: To study the potential mechanism of Xiaoji Huayu Pill on non-small cell lung cancer and analyze the relationship between multi-component, multi-target and disease, by using network pharmacology. **Methods:** Collecting the active ingredients and potential targets of Xiaoji Huayu pill and obtaining target proteins of non-small cell lung cancer in CTD database, and then the shared genes between the active components and the disease were screened out. Protein-protein interaction network (PPI) was constructed by Cytoscape software, and the component-target and target-pathway relationships were drawn. Bioinformatics annotation library (DAVID) was used to analyze the function enrichment of gene ontology (GO) and the mechanism of the enrichment analysis based on Kyoto gene and Encyclopedia of Genomes (KEGG) pathway. **Results:** 92 active components of Xiaoji Huayu Pill could interact with 874 core target proteins of NSCLC; Network analysis showed that the key target proteins were serine/threonine protein kinase (AKT1), interleukin-6 (IL-6) and mitogen-activated protein kinase-1 (MAPK1), etc. Component-target network diagram indicated adenine. The main active components of Xiaoji Huayu Pill are adenine, stearic acid and cholesterol, and the main biological pathways are Carbohydrate digestion and absorption signal pathway, Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption signal pathway, Fatty acid degradation signal pathway. **Conclusion:** Xiaoji Huayu Pill may inhibit the proliferation of tumor cells and increase the rate of apoptosis by regulating cell carbohydrate metabolism and anti-inflammation, and play an anti-tumor role through multiple targets and pathways.

[Key words] Network Pharmacology; Non-small Cell Lung Cancer; Xiaoji Huayu Pill; Action Mechanism

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81360535); 广西科学研究与技术开发计划项目 (桂科攻 1598012-55); 广西中医药大学自然科学基金项目 (2017MS039)。

通信作者: 侯恩存, 主任医师, 教授。E-mail:houec2008@sina.com。

目前,原发性支气管肺癌(简称肺癌)在全球范围仍然是发病率和死亡率最高的癌症之一,其总的5年生存率仅为17%^[1]。截止至2017年,我国的肺癌人数达80万例,死亡人数达70万例,占全球肺癌总人数的40%^[2],严重威胁人类健康。其中,非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer)占所有肺癌类型的85%以上,肺癌的控制已成为全世界广泛关注的问题^[3]。由于确诊时绝大多数患者已处中晚期,化疗是非小细胞肺癌最主要的治疗手段,但随着疾病进展,常常出现耐药情况。消积化痰丸中药方由黄芪、党参、三七、山慈菇、菟丝子、蛇六谷、鳖甲、全蝎、蜈蚣、生牡蛎、守宫、土鳖虫、鹿角胶和炮山甲等14味药组成,具有扶正清毒、化痰消积之效。相关研究表明^[4-6],消积化痰丸在恶性肿瘤的辅助治疗中起到减毒增效、提高免疫功能、改善生存质量等作用。

为揭示消积化痰丸中药方中的具体成分治疗非小细胞肺癌的作用机制,本研究采用网络药理学方法进行探析。网络药理学是结合了网络数据和药理学的一门新兴学科^[7],可在分子层面通过对多个复杂网络和 多水平相互连接,来阐明药物活性成分和靶点、靶点和疾病以及蛋白相互作用等多方面的关联以及功能,从而得出多成分、多靶点、多通路的潜在作用机制^[8-10],为临床工作提供一定的指导依据。

1 资料与方法

1.1 数据库检索 本研究涉及到的数据库包括:中药药理学分析平台系统(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSp); Drugbank (www.drugbank.ca/); Batman (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>); CTD (<http://ctdbase.org/>); Draw Venn Diagram (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>); DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>); KOBAS 3.0 (<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/>); uniprot (<https://www.uniprot.org/>); STRING (<https://string-db.org/>); Omicshare (<http://www.omicshare.com/>); cytoscape3.6.1 (<http://www.cytoscape.org/>)。

1.2 消积化痰丸药物活性成分收集与筛选 消积化痰丸中药方中包含植物类和生物类共14味药,分别为黄芪、党参、三七、山慈菇、菟丝子、蛇六谷、鳖甲、全蝎、蜈蚣、生牡蛎、守宫、土鳖虫、鹿角胶和炮山甲。通过中药药理学分析平台系统(TCMSp),根据口服生物利用度(oral bioavailability, OB)数值越高,类药性(Drug likeness, DL)越好的原则^[11-12],设定 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为限定条件进行药物活性成分筛选,再利用Batman (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)

数据库、Drugbank (www.drugbank.ca/)进一步完善药物活性成分收集。最后将各数据库收集到的药物活性成分进行整合。

1.3 消积化痰丸药物活性成分的靶点预测 将TCMSp数据库筛选得到的药物活性成分上传至PharmMapper服务器平台(<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/>),设定返回靶点数目并选择药效团模型,呈交后由该服务器平台反馈得到预测靶点。将预测靶点导入uniprot进行格式转换及校正,从而得出人源相关性的靶点。进一步收集Batman数据库、Drugbank数据库中药物成分对应的靶点,最后将各数据得到的靶点进行合并去重。

1.4 非小细胞肺癌靶点蛋白获取 通过CTD(<http://ctdbase.org/>)数据库、OMIM(<http://www.omim.org/>)数据库输入相关检索式检索得到非小细胞肺癌的相关靶蛋白,收集合并去重。

1.5 消积化痰丸治疗非小细胞肺癌的蛋白互作图 将1.3和1.4中所得到的药物预测靶点和疾病靶蛋白一起导入Draw Venn Diagram (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)系统平台,制作Venn交集图并提取两者交集靶点,进而将交集靶点通过STRING(<http://string-db.org/>)在线平台构建蛋白互作网络图(PPI),该软件可对所有蛋白相互作用信息进行评分,分值越高表明蛋白相互作用的可信度越高^[13]。最后使用cytoscape3.6.1对PPI网络图进行可视化处理和分析。

1.6 构建成分-靶点、靶点-通路关系图 作者将上述步骤中得到的药物活性成分、交集靶点以及信号通路的信息共同导入cytoscape3.6.1(<http://www.cytoscape.org/>)软件,以节点(node)表示成分、靶点和通路,边(edge)表示两者之间的相互作用,构建并绘制出成分-靶点和靶点-通路网络关系图。

1.7 消积化痰丸治疗非小细胞肺癌的靶点GO分析和通路注释 为揭示和阐明消积化痰丸药物活性成分治疗非小细胞肺癌的预测靶点基因功能和信号通路作用,可将1.5中的交集靶点蛋白通过生物学信息注释库(<https://david.ncifcrf.gov/>, DAVID)进行基因本体(GO)功能富集分析,选择生物过程(BP)、细胞结构(CC)和分子功能(MF)3个模块绘制柱状图,然后采用KOBAS 3.0(<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/>)制作KEGG信号通路图并进行通路注释,并利用Omicshare(<http://www.omicshare.com/>)制作高级气泡图。

2 结果

2.1 消积化痰丸药物活性成分收集与靶点预测的结果 通过中药药理学分析平台系统(TCMSp),

以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为限定条件, 收集到植物来源活性成分共 63 个, 其中黄芪 20 个, 党参 21 个, 菟丝子 11 个, 三七 8 个, 山慈菇 3 个。通过 Batman 数据库收集到动物来源活性成分共 28 个, 其中全蝎 7 个, 蜈蚣 7 个, 生牡蛎 6 个, 鹿角胶 2 个, 炮山甲 2 个, 守宫 2 个, 土鳖虫 1 个, 鳖甲 1 个。另外, 蛇六谷的活性成分因相关数据库资料不齐全, 查找相关文献得到蛇六谷成分 1 个, 共计 92 个 (表 1)。下一步将 TCMSP 数据库筛选出来的药物活性成分提交由 PhramMapper 服务器平台进行预测靶点反馈, 选取反馈评分 (Fit) 最高的前 30 位预测靶点, 与 Batman、Drugbank 数据库靶点合并去重, 最终筛选出消积化痰丸具有潜在抗肿瘤作用的预测靶点共计 1 254 个。

表1 消积化痰丸药物活性成分

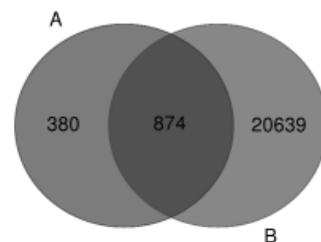
名称	主要活性成分
黄芪 (Astragali Radix)	Mairin
	Jaranol
	isorhamnetin
	,9-di-O-methylnisosolin
	7-O-methylisomucronulatol (6aR,11aR)-9,10-dimethoxy- 6a,11a-dihydro-6H-
	benzofurano [3,2-c] chromen-3-ol
	formononetin
	Isoflavanone
	isomucronulatol-7,2'-di-O- glucosiole
	Stigmasterol
党参 (Codonopsis Radix)	Perlolryne
	Spinasterol
	Frutinone A
	Daturilin
	glycitein
三七 (Notoginseng Radix et Rhizoma)	quercetin
	beta-sitosterol
	Stigmasterol
	Mandenol
	ginsenoside rh2
山慈菇 (Pseudobulbus Cremastrae Seu Pleiones)	ginsenoside f2
	beta-sitosterol
	Stigmasterol
	2-methoxy-9,10- dihydrophenanthrene-4,5-diol
	quercetin
菟丝子 (Cuscutae Semen)	isorhamnetin
	kaempferol
	sesamin
	Isofucosterol
	matrine
土鳖虫 (Eupolyphaga Seu Steleophaga)	sophranol
	Cholesterol
蛇六谷 (Amorphophalli Rhizoma)	Glucomannan
鳖甲 (Carapax Trionycis)	Vitamin D

(续表)

名称	主要活性成分
鹿角胶 (Colla Cornus Cervi)	Calcium Phosphate
	Calcium Carbonate
炮山甲 (Manis pentadactyla)	Stearic Acid
	Cholesterol
守宫 (Gekko)	adenine
	Polysaccharide peptide
	Cholesterol
	Stearin
全蝎 (Scorpio)	20-Hexadecanoylgingenol
	Trimethylamine Oxide
	Cholesteryl Ferulate
	Taurine
	Trimethylamine
	Aluminum
生牡蛎 (Concha Ostreae)	Calcium Sulphate
	Calcium Phosphate
	Calcium Carbonate
	Silicon
	Ferric Oxide
	Cholesterol
蜈蚣 (Scolopendra subspinipes)	Histamine
	Tyrosin
	L-Histidine
	Leucine
	Cholesteryl Ferulate
	Formic Acid

2.2 非小细胞肺癌靶蛋白收集结果 利用 CTD 数据库、OMIM 数据库, 通过 Pubmed MESH 获取相关检索式, 如 Non-Small Cell Lung Cancer ; NSCLC ; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung ; Lung Neoplasms 检索得到非小细胞肺癌相关靶蛋白, 最终筛选得到该疾病靶蛋白共计 21 513 个。

2.3 消积化痰丸治疗非小细胞肺癌蛋白互作网络图的构建和分析 将上述筛选的 1 254 个药物预测靶点与 21 513 个疾病靶蛋白导入 Draw Venn Diagram 平台, 制作 Venn 交集图, 得到 874 个药物-疾病交集靶点蛋白, 即为消积化痰丸对非小细胞肺癌具有潜在治疗作用的核心靶点 (图 1)。



A: 消积化痰丸预测靶点; B: 非小细胞肺癌靶蛋白

图1 消积化痰丸预测靶点与非小细胞肺癌靶蛋白的Venn交集图

为进一步说明交集靶点蛋白之间的互作机制, 通过 STRING 在线平台, 设定为人源相关性 (Homo sapiens), 制作蛋白-蛋白相互作用网络图 (PPI), 分析显示消积化痰丸治疗非小细胞肺癌的蛋白互

作网络中,有 866 个节点 (nodes), 即有 866 个相互作用蛋白; 有 10 611 条边, 即 10 611 条相互作用关系。进而利用 cytoscape 3.6.1 软件对该 PPI 网络图可视化处理, 并使用 NetworkAnalyzer 插件进行分析 (图 2)。在该网络中, 节点的度 (Degree) 表示与节点相连的边数, 度值越大, 边数越多, 说明该节点在整个网络中的作用越重要。结果显示关键靶蛋白有 AKT1、IL6、MYC、JUN、MAPK1 等, 其中度值最高 (Degree=196) 的靶蛋白是丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)。

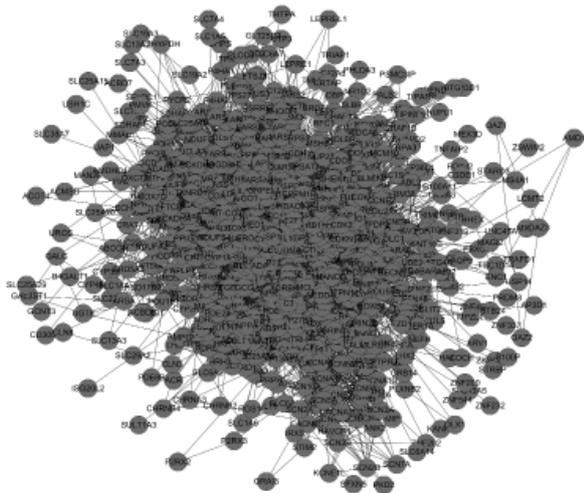


图2 消积化痰丸治疗非小细胞肺癌的蛋白互作网络图

2.4 药物活性成分-靶点、靶点-通路关系图的构建结果 为进一步探究消积化痰丸中不同药物活性成分对非小细胞肺癌治疗的作用机制, 作者将药物活性成分、核心靶点以及疾病靶蛋白放入 cytoscape 软件进行可视化处理和分析 (图 3、图 4)。根据网络拓扑学性质, 选取度值 (Degree) 较高药物活性成分节点 (Node) 进行分析, 连线 (Edge) 较多的节点在该网络中可能起到主要治疗作用^[14]。分析结果表明, Degree 值排在前 5 位的药物活性成分为 adenine (腺嘌呤)、Stearic Acid (硬脂酸)、Tyrosin (酪氨酸)、leucine (亮氨酸) 和 Cholesterol (胆固醇)。

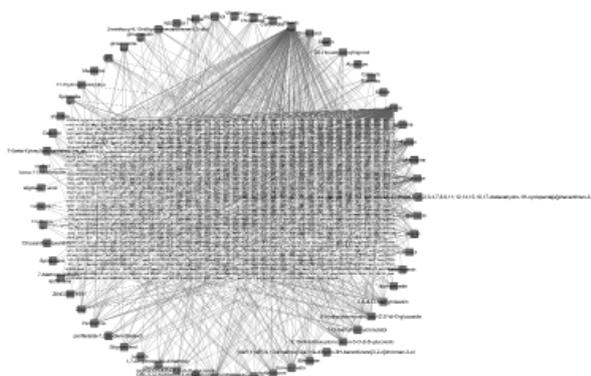


图3 消积化痰丸药物活性成分-核心靶点相互关系图

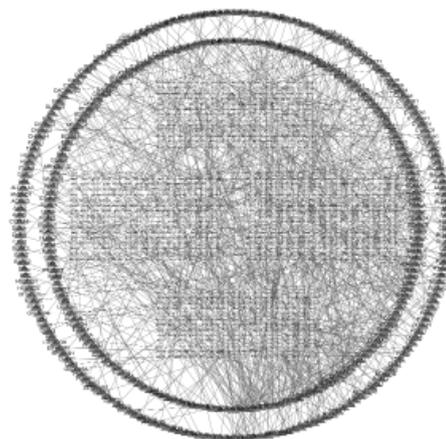


图4 核心靶点-信号通路相互关系图

2.5 消积化痰丸治疗非小细胞肺癌靶点的 GO 分析结果 为进一步明确 874 个药物-疾病交集靶点的潜在功能, 作者使用 DAVID 数据库进行 GO 分析, 选择生物过程 (BP) 条目 1 020 个, 细胞组成 (CC) 条目 121 个, 分子功能 (MF) 条目 246 个, 根据 $P < 0.05$ 原则提取各条目的排名前 20 位, 分析结果显示 (图 5 A B C), 在生物过程中, 氧化还原过程、药物反应、DNA 模板转录正调节以及细胞增殖负调控等排位靠前; 在细胞组成中, 主要包括细胞质、胞液、质膜和细胞外泌体等; 在分子

功能中, 包括细胞质、胞液、质膜和细胞外泌体等; 在分子功能中, 包括细胞质、胞液、质膜和细胞外泌体等。

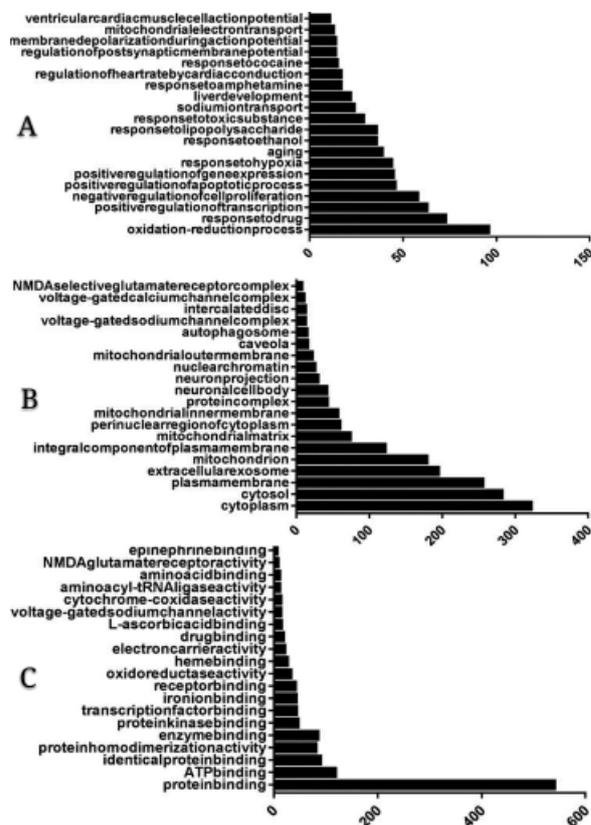
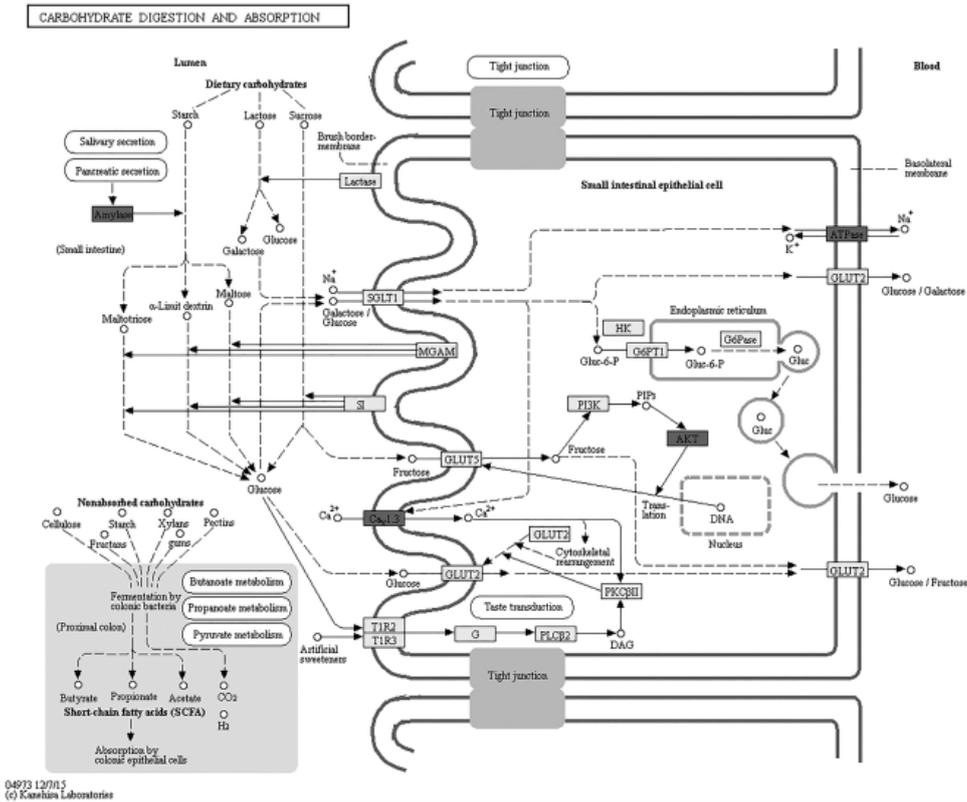


图5 消积化痰丸治疗非小细胞肺癌作用靶点GO分析的条状图

功能中,蛋白结合、三磷酸腺苷结合、同等蛋白结合以及蛋白质同源二聚化活性等排在前面。通过KOBAS 3.0平台进行KEGG生物通路分析(图6),再利用Omicshare绘制高级气泡图(图7),设定 $P < 0.05$ 选取前20条通路,气泡从绿色到红色表示 P 由大到小,气泡面积大小反应基因数量的多少。

结果显示消积化痰丸治疗非小细胞肺癌的作用机制主要涉及 Carbohydrate digestion and absorption 信号通路、Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption 信号通路、Fatty acid degradation 信号通路、Salivary secretion 信号通路和 Pancreatic secretion 信号通路等。



4个小方形区块即为消积化痰丸在该通路的作用靶点
图6 Carbohydrate digestion and absorption信号通路



图7 消积化痰丸治疗非小细胞肺癌作用靶点KEGG通路富集的气泡图

3 讨论

肺癌在我国传统医学中早有记载,当属“咳嗽”“肺积”“咯血”等范畴,其病理基础为正气不足,气血阴阳失调,以及脏腑功能紊乱,与痰、瘀、毒、虚相关,人体防卫功能下降,邪气趁虚而犯引起^[15]。其证型多种多样,而尤以本虚标实、虚实夹杂多见。贾英杰^[16]认为肺癌发病毒瘀互结是主要原因,加之三焦气机升降失调,日久成积,其中“毒”“瘀”始终存在于整个疾病过程。周计春等^[17]也提出了癌邪之毒是肺癌产生和转移之根本原因的观点,并与痰、瘀、热等密切相关。

根据此次研究结果, cytoscape 分析提示消积化痰丸方中的主要药物活性成分包括 adenine (腺嘌呤)、Stearic Acid (硬脂酸)、Tyrosin (酪氨酸)、leucine (亮氨酸)和 Cholesterol (胆固醇)等,其中度值最高为 adenine (腺嘌呤)。刘飞飞等^[18]研究表明,腺嘌呤与顺铂联用时,可明显增加细胞凋

亡速率。另外,李慧敏等^[19]细胞实验显示,硬脂酸可能是通过抑制自身磷酸化的方式诱导肺癌细胞自噬,抑制肿瘤细胞增殖。这也证实了消积化痰丸的药物活性成分具有增效减毒之功。PPICN 分析显示,关键作用靶点有 AKT1、IL6、MYC、JUN 和 MAPK1 等。AKT-1(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1)作为一种癌基因,其表达水平越高,癌细胞分化程度越低,恶性程度越高。IL6(白细胞介素 6)是介导炎症产生的重要因素,与肿瘤之间需建立一种反馈信号来调节细胞生长^[20]。朱星宇^[21]研究显示,在 NSCLC 患者血清中 IL6 水平显著高于正常人。KEGG 生物信号通路分析可知,Carbohydrate digestion and absorption(糖类消化与吸收信号通路)、Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption(内分泌等因素调节钙离子重吸收信号通路)以及 Fatty acid degradation(脂肪酸降解信号通路)等为消积化痰丸作用于非小细胞肺癌的主要生物途径。已有研究证明,糖代谢异常是促进肿瘤微环境形成最为关键的一环^[22],与正常细胞有氧氧化提供能量不同,肿瘤微环境常处于缺氧状态,缺氧会使肿瘤细胞进行无氧糖酵解,即“Warburg 效应”,该效应广泛存在于包括肺癌等多种恶性肿瘤中,与其生物学行为密切相关,如增殖转移、免疫逃逸、抗凋亡等^[23-24],而大量的糖酵解又给肿瘤细胞的繁殖提供了充足的能量,使其不断生长。本次研究发现主要活性成分腺嘌呤在糖类消化与吸收信号通路中作用于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶靶点,也证实了上述研究者的观点。

综上所述,消积化痰丸治疗非小细胞肺癌消积化痰丸可能通过调节细胞糖代谢、抗炎等方面抑制肿瘤细胞增殖及增加细胞凋亡速率,多靶点、多通路发挥抗肿瘤作用。中药多种药物活性成分在靶点上的协同效应,使其表现出多途径、多功能的治疗特点,此外,药效叠加以及毒性分散也是中医药治疗肿瘤的特色之一^[25]。这些特点使中药更具优势,同时也对中药的化学成分、作用机制提出了更多疑难问题^[26]。网络药理学与中药结合则是中医药未来发展的一大趋势,本研究中一些药物活性成分的收集筛选尚有不足,以及网络靶点预测等不可控因素,研究结果尚需进一步探讨。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer, 2016, 66(1):7-30.
 [2] 陈婧华, 钟文昭, 吴一龙. 2017 年非小细胞肺癌靶向治疗进展 [J]. 循证医学, 2018, 18(1):3-5.
 [3] 姚晓军, 刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状 [J]. 现代肿瘤医学,

2014, 22(8):1 982-1 986.
 [4] 章锋. 扶正消积化痰丸对非小细胞肺癌免疫功能及生活质量的影响研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.
 [5] 梁艳艳. 消积化痰丸联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
 [6] 高映浩. 扶正消积化痰丸联合射频刀治疗原发性肝癌临床观察 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
 [7] WANG S, WANG H, LU Y. Tianfoshen oral liquid: a CFDA approved clinical traditional Chinese medicine, normalizes major cellular pathways disordered during colorectal carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2017, 8(9):14 549-14 569.
 [8] Xu T, Li S, Sun Y, et al. Systematically characterize the absorbed effective substances of Wutou decoction and their metabolic pathways in rat plasma using UHPLC-Q-TOF-MS combined with a target network pharmacological analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 141(2):95.
 [9] 冯燕燕, 谢媛媛, 汪艳平, 等. 基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制 [J]. 药理学学报, 2017, 52(4):2 666-2 670.
 [10] 唐策, 文检, 杨娟, 等. 藏药翼首草抗类风湿性关节炎活性成分靶点的网络药理学研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(19):556-562.
 [11] AHMED SS, RAMAKRISHNAN V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: optimal descriptors for oral bioavailability prediction [J]. PLoS One, 2012, 10(10):13-17.
 [12] URSU O, RAYAN A, GOLDBLUM A, et al. Understanding drug-likeness [J]. Wires Comput Mol Sci, 2011, 1(5):760-781.
 [13] 刘鑫旭, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的参附汤作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16):211-218.
 [14] 杨沙, 段灿灿, 晏仁义, 等. 基于网络药理学的半枝莲抗肿瘤活性成分及整合作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15):3 471-3 482.
 [15] 张宏博. 非小细胞肺癌的中医药治疗进展 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(2):155-156.
 [16] 谢旭. 贾英杰瘀毒互结立论治疗恶性肿瘤 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(8):15-16.
 [17] 周计春, 邢风举, 颜新. 国医大师周仲英教授治疗肺癌五法及辨病应用经验 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4):1 112-1 114.
 [18] 刘飞飞, 杨安帮, 温丰标, 等. 自噬抑制剂 3- 甲基腺嘌呤对顺铂诱导肺癌 A549 细胞凋亡的影响 [J]. 中国老年病杂志, 2013, 33(6):1 347-1 349.
 [19] 李慧敏, 伍俊, 吴尚, 等. 饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸对肺癌细胞增殖与自噬的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(8):668-673.
 [20] 周峰, 刘子杰, 段勇. 炎症在肿瘤发生过程中所起作用研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(9):84-88.
 [21] 朱星宇, 刘俊萍. 非小细胞肺癌患者血清肿瘤坏死因子 α 、白介素 1 β 、白介素 6 水平变化及其临床意义研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(1):129-130.
 [22] Altnerberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes [J]. Genomics, 2004, 84(6):1 014-1 020.
 [23] Zhou WD, Capello M, Fredolini C, et al. Proteomic analysis reveals Warburg effect and anomalous metabolism of glutamine in pancreatic cancer cells [J]. J Proteome Res, 2012, 11(2):554-563.
 [24] 姜涛, 唐军, 吕媛琳, 等. 从肿瘤糖代谢探讨中医药抗癌策略 [J]. 2018, 59(7):569-572.
 [25] 蔡少青, 王璇, 尚明英, 等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17):3 435-3 443.
 [26] 李晓芸, 卞卡. 中药干预肿瘤 Warburg 效应的研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(1):87-99.

(收稿日期: 2018-12-25) 编辑: 曾文雪