

基于网络药理学探讨少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛机制*

常金圆¹, 李湜², 江正龙¹, 冯利¹

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021;
2. 北京中医药大学, 北京 100029

摘要:目的:利用网络药理学及分子对接技术探讨少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛的作用靶点及机制。方法:利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TC MSP)及 BATMAN-TCM (a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine) 数据库筛选少腹逐瘀汤化合物及有效化合物相关的靶点。利用 GeneCards 数据库筛选癌性疼痛相关靶点。将以上数据导入 String 数据库进行蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络分析。利用 Cytoscape 构建化合物靶点网络、PPI 网络。利用 Bioconductor 中的 R 包进行 GO 分析和 KEGG 分析。采用 AutoDock 对关键药效分子及筛选的核心靶点进行分子对接。结果:筛选出 139 种活性成分,药物与疾病相同靶点共有 104 个。GO 和 KEGG 富集结果表明,少腹逐瘀汤可能通过调节神经元动作电位及炎症,影响 MAPK 信号通路和 NF- κ B 信号通路从而达到抑制疼痛的作用。分子对接结果表明,少腹逐瘀汤关键化合物与 CHRM2、F2R、p38 MAPK 及 TNF- α 关键靶蛋白结合更为紧密。结论:少腹逐瘀汤对癌性疼痛的治疗是基于多组分、多靶点、多通道的综合药理作用。本研究预测了少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛的可能机制,并为下一步深入研究提供了理论基础。

关键词:癌性疼痛;少腹逐瘀汤;网络药理学;分子对接

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2021.11.506

中图分类号:R284.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2021)11-2444-06

Discussion on the Mechanism of Shaofu Zhuyu Decoction in the Treatment of Cancer Pain Based on Network Pharmacology

CHANG Jinyuan¹, LI Hao², JIANG Zhenglong¹, FENG Li¹

1. National Cancer Center/National Cancer Clinical Medicine Research Center/Cancer Hospital of Peking Union Medical College, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing China 100021; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100029

Abstract: Objective: To explore the target and mechanism of Shaofu Zhuyu Decoction in the treatment of cancer pain by using network pharmacology and molecular docking technology. Methods: Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and BATMAN-TCM (a Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine) were used to screen the targets related to Shaofu Zhuyu Decoction compounds and effective compounds. The GeneCards database was used to screen the targets related to cancer pain. The above data was imported into the String database for protein-protein interaction (PPI) network analysis. The compound target network and PPI network were constructed by Cytoscape. Go analysis and KEGG analysis were performed using R package in Bioconductor. Autodock was used for molecular docking of key pharmacodynamic molecules and screened core targets. Results: 139 active components were screened, and 104 targets were the same as the disease. The enrichment results of GO and KEGG show that Shaofu Zhuyu Decoction may inhibit pain by regulating neuronal action potential and inflammation, affecting MAPK signal pathway and NF- κ B signal pathway. The molecular doc-

* 基金项目:中国医学科学院肿瘤医院人才发展经费奖励计划项目(RC2016007)

• 2444 •

king results showed that the key compounds of Shaofu Zhuyu Decoction bound more closely to key target proteins such as CHRM2, F2R, p38 MAPK and TNF- α . Conclusion: The treatment of cancer pain with Shaofu Zhuyu Decoction is based on the comprehensive pharmacological action of multi-component, multi-target and multi-channel. This study predicted the possible mechanism of Shaofu Zhuyu Decoction in the treatment of cancer pain, and provided a theoretical basis for further research.

Key words: cancer pain; Shaofu Zhuyu Decoction; network pharmacology; molecular docking

疼痛是癌症诊断中最为常见的表现特征,同时也是癌症患者在整个疾病过程中最为恐惧的症状。大约45%的癌症晚期患者经历了中、重度疼痛^[1],然而在临床中这类疼痛往往是难以缓解的^[2]。因其发生机制过于复杂,导致治疗方法局限,治疗效果欠佳。目前临床普遍应用WHO“三阶梯止痛疗法”治疗癌性疼痛,然而其带来的不良反应通常导致患者难以持续接受治疗^[3-4]。中医将其归于“痛证”范畴,究其病机不外乎“不通则痛”及“不荣则痛”两端。癌毒与痰瘀互结,发为癌肿,导致脉络闭阻,发为疼痛,此为不通则痛;日久邪伤正气,气血虚弱,导致无法濡养脏腑经络,发为疼痛,此为不荣则痛。

少腹逐瘀汤出自王清任《医林改错》一书,由当归、川芎、小茴香、干姜、延胡索、没药、肉桂、赤芍、蒲黄、五灵脂10味药组成,具有养血活血、通利血脉、温经散寒、理气除湿、化痰止痛的作用。临床普遍应用于妇科及男科疾病的治疗^[5],因其化痰通利的特性,故而在治疗肿瘤相关病症方面也有独特的作用。相关实验结果表明,经少腹逐瘀汤干预后,可使模型大鼠体内白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平降低,抑制炎性介质合成和释放,提高机体免疫力^[6]。醋酸扭体实验和棉球肉芽肿实验结果显示,少腹逐瘀汤能明显抑制醋酸所致的小鼠扭体次数,表明其对炎性疼痛具有一定的抑制作用^[7]。中药复方因其多中药、多成分、多靶点协同的特点,应用目前现有的研究手段,通常不能全面解释其作用。网络药理学从宏观、系统的角度,探寻药物治疗疾病的整体效应,打破了以往单化合物、单靶点的研究模式,为研究中药复方提供了新的思路。

1 资料与方法

1.1 少腹逐瘀汤活性成分和相关靶点筛选 本研究利用TCMSP数据库(<https://lsp.nwu.edu.cn/tcm-sp.php>)及BATMAN-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)构建少腹逐瘀汤化学成分数据库。TCMSP数据库所含中药:依据口服利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件,筛选其活性成分^[8],及

有效化合物相关的靶点。非TCMSP数据库中药:通过BATMAN-TCM数据库查询中药相关活性成分,并设定评分 >20 ,作为活性靶点的筛选依据^[9]。并将靶点通过uniprot数据库(<https://www.uniprot.org>)进行标准化。

1.2 癌性疼痛相关靶点预测 以“cancer-related pain”为检索词,检索GeneCards数据库^[10](<https://www.GeneCards.org/>)查询癌性疼痛相关靶点。

1.3 少腹逐瘀汤中药-活性化合物-靶点网络构建 将药物-疾病交集靶点以及药物活性化合物导入Cytoscape3.7.2中^[11],绘制少腹逐瘀汤与癌性疼痛中药-活性化合物-靶点网络图。

1.4 少腹逐瘀汤化学成分靶点蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)及Hub基因网络的构建 将交集靶点上传到String11.0数据库中(<https://www.string-db.org>),选择物种为人源,最低相互作用阈值设定为0.9,证据类型设置为来源于实验、数据库以及共表达,建立PPI网络。并将网络导入Cytoscape3.7.2软件,应用Cytohubba插件^[12],计算网络中各节点的最大中心性MCC值,绘制Hub基因网络图。

1.5 少腹逐瘀汤对癌性疼痛作用靶点生物功能注释分析 将交集得到的靶点,利用Bioconductor中的R包clusterprofile v3.12.0,设定 $P < 0.05$,进行GO富集分析及KEGG富集分析^[13]。

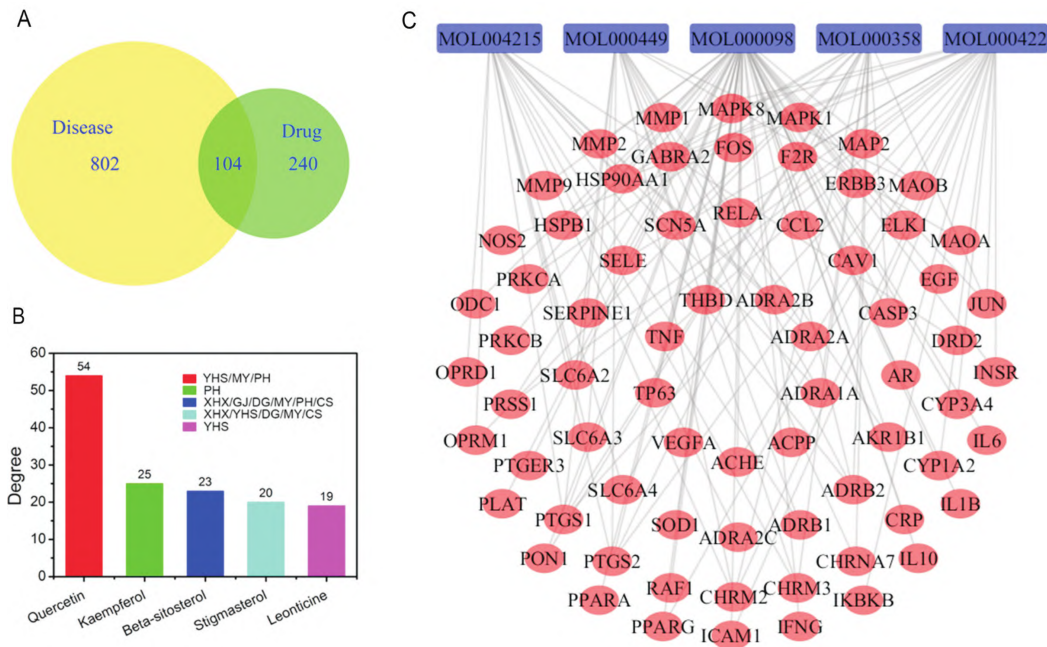
1.6 少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛的分子对接验证 通过PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)下载蛋白结构,并将其导入对接模拟软件AutoDock,与Degree值排名前5位的关键药效分子进行对接模拟计算,并以靶点蛋白相应的配体作为阳性对照。完成对接模拟之后,根据关键药效分子和靶点蛋白最强亲和力值绘制热图。并筛选结合最稳定的对接结构,利用ligplot绘制对接模式图。

2 结果

2.1 少腹逐瘀汤与癌性疼痛靶点全局性网络分析 共收集到化合物1219种,依据筛选条件进行筛选,删重后共有139种,药物靶点344个,疾病相关靶点906个,其中药物与疾病相同靶点104个(图

1A)。通过 Cytoscape 3.7.2 构建中药-活性化合物-靶点作用网络图,通过 network analyze 计算网络的拓扑学参数,结果一共得到 204 个节点,854 条边。按照 Degree 值对活性化合物进行排序,得到排名前 5 位的化合物为槲皮素(MOL000098)、山柰酚

(MOL000422)、 β -谷甾醇(MOL000358)、豆甾醇(MOL000449)、益母草素(MOL004215)(图 1B)。排名前 5 位的活性化合物与疾病靶点相互作用见图 1C。提示在应用少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛中,这些化合物具有关键作用。

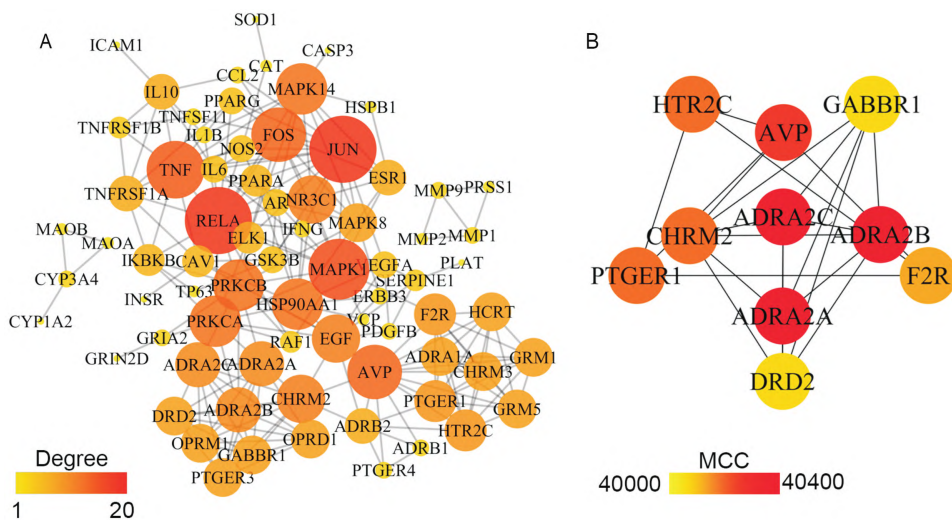


注:A:少腹逐瘀汤和疾病交集靶点 Venn 图;B:少腹逐瘀汤关键化合物来源及其 degree 值柱状图;C:活性化合物-疾病靶点作用网络图,蓝色节点表示活性化合物,红色节点表示药物-疾病交集靶点

图 1 少腹逐瘀汤与癌性疼痛靶点全局性网络分析示意图

2.2 少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛核心靶点分析 将 104 个交集靶点上传到 String11.0 数据库,建立 PPI 网络,共得到 74 个节点,234 条边(图 2A)。为了进一步探求 PPI 网络中核心蛋白之间的相互作用关

系,应用 cytohubba 插件,计算网络中各节点的最大中心性 MCC 值,并绘制 Hub 基因网络图(图 2B)。其中 ADRA2A、ADRA2B、ADRA2C、CHRM2 及 AVP 的 MCC 值较高。



注:A:少腹逐瘀汤与癌性疼痛交集靶点蛋白互作网络图;B:hub 基因网络图

图 2 少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛核心靶点分析图

2.3 少腹逐瘀汤对癌性疼痛作用靶点的 GO 分析和 KEGG 分析 利用 R 包 clusterprofile 一共得到

GO 条目 1 718 条,主要富集在调节神经元动作电位以及炎症的发生(表 1)。KEGG 富集显示,少腹逐

瘀汤通过调节丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK) 信号通路、核因子 κ B 亚单位 (nuclear factor kappa B subunit, NF - kappa B)

信号通路以及瞬时受体电位信号通路, 达到治疗癌痛的作用。见表2。

表1 少腹逐瘀汤生物学功能富集结果

| 类别 | ID | GO | Count | P 值 |
|-----------------|------------|-----------------------|-------|------------------------|
| 调节神经元细胞膜动作电位 | GO:0042391 | 调节膜电位 | 26 | 8.19×10^{-17} |
| | GO:0051969 | 调节神经冲动传递 | 3 | 6.17×10^{-4} |
| 调节疼痛相关神经递质 | GO:0035249 | 调节谷氨酸能突触传递 | 7 | 1.03×10^{-5} |
| | GO:0032225 | 调节多巴胺能突触传递 | 3 | 5.29×10^{-4} |
| 调节疼痛及炎症的发生 | GO:0150078 | 神经炎症反应 | 3 | 7.14×10^{-4} |
| | GO:0051930 | 调节疼痛感知 | 8 | 1.56×10^{-9} |
| | GO:0050729 | 调节炎症反应 | 9 | 2.62×10^{-6} |
| 抑制促炎细胞因子产生 | GO:0031392 | 调控前列腺素的生物合成 | 3 | 2.50×10^{-4} |
| | GO:0032675 | 调节 IL - 6 的产生 | 6 | 1.07×10^{-3} |
| | GO:0032611 | 调节 IL - 1 β 的产生 | 5 | 1.25×10^{-5} |
| | GO:0032637 | 调节 IL - 8 的产生 | 7 | 4.77×10^{-6} |
| 对伤害、压力及机械刺激的反应 | GO:0009266 | 对温度刺激的反应 | 11 | 1.63×10^{-6} |
| | GO:0071260 | 对机械刺激的反应 | 6 | 4.85×10^{-5} |
| | GO:1903034 | 调节对创伤的应答 | 11 | 1.01×10^{-7} |
| 调节第二信使及疼痛相关激酶活性 | GO:0070528 | 蛋白激酶 C 信号传导 | 4 | 1.50×10^{-4} |
| | GO:0043405 | 调节 MAPK 活化 | 19 | 3.59×10^{-12} |
| | GO:0006809 | 一氧化氮的合成过程 | 11 | 3.61×10^{-11} |
| | GO:0046209 | 一氧化氮的代谢过程 | 11 | 6.42×10^{-11} |

表2 少腹逐瘀汤 KEGG 富集结果

| ID | KEGG | P 值 | Count |
|----------|--------------------|------------------------|-------|
| hsa04080 | 神经活性配体和受体的相互作用 | 3.10×10^{-16} | 30 |
| hsa04010 | MAPK 信号通路 | 1.08×10^{-9} | 21 |
| hsa04726 | 5 - 羟色胺能突触 | 1.32×10^{-7} | 12 |
| hsa04620 | Toll 样受体信号通路 | 2.77×10^{-6} | 10 |
| hsa04728 | 多巴胺能突触 | 2.86×10^{-6} | 11 |
| hsa04064 | NF - kappa B 信号通路 | 1.92×10^{-5} | 9 |
| hsa04750 | 瞬时受体电位通道的炎症介质调节 | 9.41×10^{-5} | 8 |
| hsa04724 | 谷氨酸能突触 | 1.17×10^{-3} | 7 |
| hsa04727 | γ - 氨基丁酸能突触 | 3.77×10^{-2} | 4 |

2.4 少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛分子对接结果验证

对 12 个关键靶蛋白及 5 个关键化合物分子对接的最低结合能做热图(图3)。由图3所示,所有分子与靶标蛋白的最低结合能均小于 $-1.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 说明所有活性化合物与受体均能结合。其中 CHRM2、F2R、P38 及 TNF - α 结合最紧密。靶点蛋白基本信息见表3。

表3 靶点蛋白基本信息表

| Target | PDB - ID | Ligand - ID | Target | PDB - ID | Ligand - ID |
|--------|----------|-------------|----------------|----------|-------------|
| ADRA2A | 6K41 | CZX | IL1 β | 4X3A | NAG |
| AVP | 2BN2 | TYR | P38 | 1BL7 | SB4 |
| CHRM2 | 5YC8 | 3C0 | PTGER | 5YWY | 7UR |
| F2R | 3BEF | NAG | RANKL | 3URF | NAG |
| GRM1 | 3KS9 | Z99 | TNF - α | 2TNF | TRS |
| HTR2C | 6BQG | ERM | TRPV1 | 2NYJ | ATP |

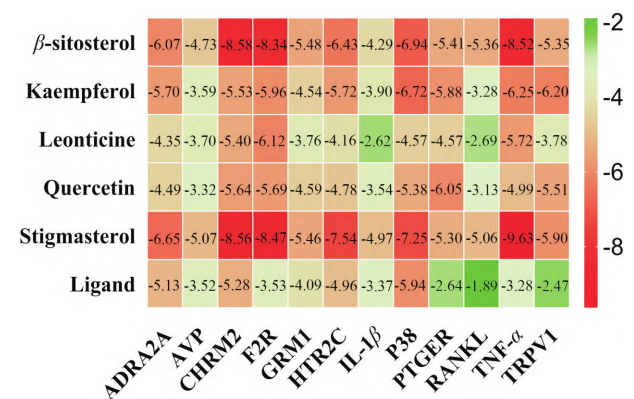


图3 分子对接结果热图

为了进一步探究 CHRM2、F2R、P38 及 TNF - α 与化合物的结合模式, 选取各自对接最稳定的结构进行模拟分析, 其中, CHRM2 与 β - 谷甾醇结合最

紧密, F2R、P38 和 TNF- α 与豆甾醇结合最紧密(图4)。

结果表明, 小分子化合物和蛋白靶点均可通过形成疏水作用以及范德华力从而形成稳定结合, 其中, 豆甾醇还可以与 F2R 和 TNF- α 分别在 Leu40 和 Glu110 残基位点上形成氢键, 与 P38 在 Glu81 以及 Asn82 残基位点上形成氢键, 从而增强结合的稳定性。

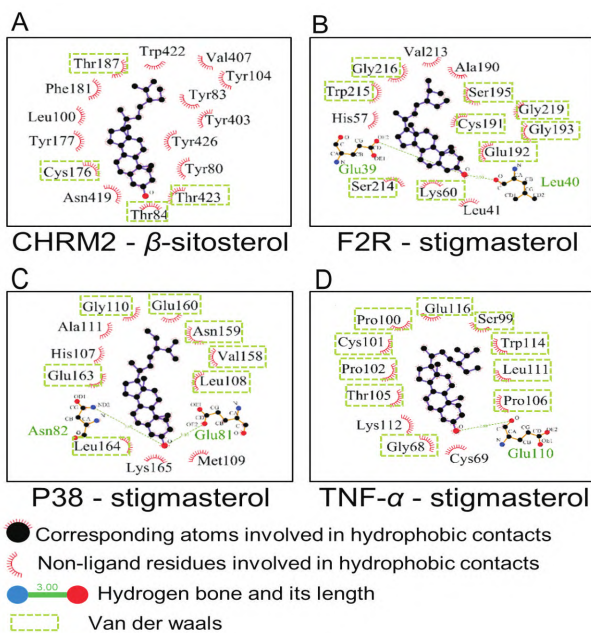


图4 对接结果模式图

3 讨论

少腹逐瘀汤是治疗妇科瘀血内阻的代表方之一, 将此方加减后应用于癌性疼痛的治疗, 是取此方温经散寒、化瘀止痛之功用, 同时也符合肿瘤发生的中医病机^[14]。癌性疼痛的发病机制尚未明确, 包含了神经病理痛和炎性疼痛的特性, 但其机制远比以上两种疼痛复杂, 对机制研究的不足也是限制癌性疼痛治疗效果的原因之一。西医治疗手段和靶点相对单一, 针对癌痛多靶点的特性, 中药复方多靶点、多成分协同作用, 使得临床中应用少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛往往颇有疗效。

研究发现, 槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、豆甾醇及益母草素的 Degree 值高于其余成分, 说明这些药物成分可能是少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛的关键成分。槲皮素及山柰酚均属于黄酮类化合物。有研究发现, 两者均可影响细胞因子的分泌, 快速清除 DP-PH 和 ABTS 自由基, 有效抑制 TNF- α 的分泌^[15]; β -谷甾醇及豆甾醇都属于植物甾醇类成分, 两者均有抗肿瘤及抗炎作用。有研究发现, β -谷甾醇

通过减少 NO 的合成, 抑制 IL-6 活性, 减少 TNF 等炎性因子的分泌^[16]; 豆甾醇能明显减少由脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激增多的环氧化酶-2 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA 的表达, 从而达到抑制炎症的作用^[17]。分子对接结果表明, 这两种植物类甾醇, 均可以同 CHR2M2、F2R、P38 及 TNF- α 稳定结合, 从而发挥镇痛的作用。其中延胡索的连接度最高, 并且关键化合物中槲皮素、豆甾醇和益母草素均来源于延胡索, 证明延胡索治疗癌性疼痛中的炎症来源疼痛确有疗效。

对少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛的 KEGG 富集研究发现, 少腹逐瘀汤能够影响促兴奋性氨基酸的合成, 并通过神经活性配体-受体相互作用影响疼痛信号的传导, 表明少腹逐瘀汤有效成分可能通过影响神经递质的传递, 从而达到治疗癌性疼痛的目的。在治疗肿瘤方面, 一共富集出肿瘤有关通路 15 条 (9.87%), 并主要富集在结直肠癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫内膜癌等腹腔肿瘤中。这提示应用少腹逐瘀汤在治疗腹腔肿瘤所致的癌性疼痛过程中, 也会对原发肿瘤产生治疗效果。

分子对接结果显示, CHR2M2、F2R、P38 及 TNF- α 与受体对接效果更加紧密, 意味着在治疗癌性疼痛方面可能发挥更为重要的作用。CHR2M2 是毒蕈碱样胆碱能受体 (muscarinic cholinergic receptor mAChRs) 的 M2 亚型, 通过 G 蛋白抑制腺苷酸环化酶促使环磷酸腺苷减少, 从而在神经调节镇痛方面起到重要作用。诱导 CHR2M2 在神经病理性疼痛中正常表达, 可以有效增强毒蕈碱对神经病理性疼痛的镇痛作用^[18]。本研究结果发现, 小茴香、干姜、当归、没药、蒲黄、赤芍、延胡索可以靶向该蛋白, 意味着少腹逐瘀汤通过这些药物可以对癌性疼痛中的神经源性疼痛产生治疗作用。

F2R 是 PAR-1 的别称, 是凝血酶受体, 属于蛋白酶活化受体家族 (protease-activated receptors, PARs), 能够被凝血酶激活, 并通过传入神经元, 降低疼痛阈值。研究发现, 鞘内注射凝血酶, 可以引起长期的痛觉过敏^[19-20]。并且 PAR-1 在体外通过多种机制参与癌细胞的侵袭和传播, 降低上皮细胞钙黏蛋白, 并增加 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 两者都是上皮间质转化的标志^[21]。最近发现 PAR-1 在肺癌、大肠癌、前列腺癌和卵巢癌等多种肿瘤细胞株中均有高表达。网络药理学研究发现, 少腹逐瘀汤中小茴香、川芎、延胡索、没药、蒲黄均可靶向 F2R, 说明少腹逐瘀汤不仅能起到止痛的作用, 对原

发肿瘤也有一定程度的治疗作用。

P38 MAPK 信号通路是丝裂酶原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinases, MAPKs) 家族中重要组成部分。MAPK 是细胞内重要的信号转导系统之一,多种炎症因子及应激反应可使 p38 MAPK 的酪氨酸和苏氨酸双磷酸化,从而激活 p38 MAPK,参与疼痛的发生和维持^[22]。分子对接结果表明,少腹逐瘀汤中的有效化学成分,可以与其紧密结合,参与 p38 MAPK 的调节。

TNF - α 是一种致炎细胞因子,作为一种参与疼痛发生、发展的调节因子,在神经轴突内逆行或顺行运输。正常情况下,TNF 在神经组织中表达水平较低,在神经组织自身缺血、受损、炎性病变时,TNF - α 的含量迅速升高,能通过多种途径诱导致痛物质前列腺素 E₂、缓激肽的产生,在疼痛形成与维持的过程中扮演重要角色。延胡索、没药、蒲黄、赤芍均可靶向 TNF - α ,调节炎症的发生发展,并缓解由炎症所致疼痛。

综上,本研究通过网络药理学及分子对接技术,对少腹逐瘀汤治疗癌性疼痛的机制进行探索。少腹逐瘀汤对癌性疼痛的治疗是基于多组分、多靶点、多通道的综合药理作用,为晚期肿瘤患者疼痛治疗提供参考,也为下一步的研究提供理论基础。

参考文献:

[1] BREIVIK H, CHERNY N, COLLETT B, et al. Cancer - related pain: a Pan - European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(8): 1420 - 1433.

[2] MULVEY M R, BOLAND E G, BOUHASSIRA D, et al. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 765 - 774.

[3] 赵彪,侯伟,杜欣颖,等. 癌性疼痛的综合治疗[J]. *世界中医药*, 2013, 8(1): 113 - 115.

[4] 宋洪丽,殷玉琨,周磊,等. 益肾骨康方联合盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌性躯体痛肾虚血瘀证患者随机对照双盲临床研究[J]. *中医杂志*, 2018, 59(15): 1300 - 1304.

[5] 鲍邢杰. 少腹逐瘀汤的现代研究进展[J]. *中医药导报*, 2015, 21(22): 88 - 91.

[6] 刘丹,池玉梅,邓海山,等. 少腹逐瘀汤对寒凝血瘀模型大鼠氧化应激因子、炎症介质及血管舒缩因子的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(3): 249 - 253.

[7] 丘玉昌,曹莹,孔焕育,等. 少腹逐瘀汤活血化瘀及镇痛、抗炎作用的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(6): 498 - 499.

[8] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.

[9] LIU Z Y, GUO F F, WANG Y, et al. BATMAN - TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine

icine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146.

[10] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 30 - 33.

[11] OTASEK D, MORRIS J H, BOUAS J, et al. Cytoscape Automation: empowering workflow - based network analysis [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 185.

[12] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub - networks from complex interactome [J]. *BMC Syst Biol*, 2014, 8(Suppl 4): S11.

[13] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284 - 287.

[14] 张庆林,刘丽星,王耀焯,等. “平衡阻断”法治疗恶性腹水经验探析[J]. *北京中医药*, 2018, 37(12): 1157 - 1159.

[15] LEE K J, OH Y C, CHO W K, et al. Antioxidant and anti - inflammatory activity determination of one hundred kinds of pure chemical compounds using offline and online screening HPLC assay [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 165457.

[16] CHOI J N, CHOI Y H, LEE J M, et al. Anti - inflammatory effects of β - sitosterol - β - D - glucoside from *Trachelospermum jasminoides* (Apocynaceae) in lipopolysaccharide - stimulated RAW 264.7 murine macrophages [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26(24): 2340 - 2343.

[17] PANDITH H, ZHANG X B, THONGPRADITCHOTE S, et al. Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti - inflammatory activity through NF - κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 434 - 441.

[18] SONG J S, KANG C M, PARK C K, et al. Thrombin induces epithelial - mesenchymal transition via PAR - 1, PKC, and ERK1/2 pathways in A549 cells [J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(8): 336 - 348.

[19] ZHANG J X, CHEN S R, CHEN H, et al. RE1 - silencing transcription factor controls the acute - to - chronic neuropathic pain transition and Chrm2 receptor gene expression in primary sensory neurons [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(49): 19078 - 19091.

[20] ASFAHA S, BRUSSEE V, CHAPMAN K, et al. Proteinase - activated receptor - 1 agonists attenuate nociception in response to noxious stimuli [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(5): 1101 - 1106.

[21] NARITA M, USUI A, NARITA M, et al. Protease - activated receptor - 1 and platelet - derived growth factor in spinal cord neurons are implicated in neuropathic pain after nerve injury [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(43): 10000 - 10009.

[22] 张涛,杨承祥,王汉兵. p38 MAPK 信号通路与疼痛的关系 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(3): 177 - 180.

收稿日期: 2021 - 06 - 20

作者简介: 常金圆 (1995 -), 男, 内蒙古呼和浩特人, 硕士研究生, 主要从事中西医结合肿瘤学防治研究。

通信作者: 冯利 (1967 -), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 主要从事中西医结合肿瘤学防治研究。E - mail: fengli663@126.com

编辑: 纪彬