

· 中医药信息学 ·

基于中药药性组合模式的“老药”抗癌作用发现

陈珊, 王耘

北京中医药大学中药信息工程研究中心, 北京 100102

摘要: 目的 从中药药性组合的概念出发, 探索“老药”抗癌新作用, 为“老药新用”提供中医药理论指导下的新方法与新思路。方法 以气阴两虚型肺癌为例, 通过分析中医抗肺癌的治则治法, 依据功效-药性组合关系, 整理出中医抗肺癌所需要的药性组合模式, 筛选符合此标准的化学药, 预测其具有抗癌作用。结果 筛选出符合益气、养阴药性组合模式的15种化学药, 其中2种是临床使用的抗癌药, 另有4种非抗癌化学药物具有抗癌作用。结论 基于药性组合模式发现“老药”抗癌作用的方法具有一定的可靠性, 对于“老药新用”的研发具有指导意义。

关键词: 癌症; 中药药性组合; 抗肿瘤药; 药物筛选

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.08.009

中图分类号: R2-05 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2013)08-0023-04

Discovery of Anti-cancer Function of Old Drugs Based on Chinese Herbal Nature Combination

CHEN Shan, WANG Yun (*Chinese Traditional Medicine Information Engineering Research Center of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China*)

Abstract: Objective To explore the anti-cancer function of old drugs from the perspective of the concept of Chinese herbal nature combination, and provide method and a new thinking style for the new function discovery from old drugs under the guidance of the theory of traditional Chinese medicine (TCM). **Methods** Using lung cancer with qi and yin deficiency as the example, the therapeutic principles of TCM anti-lung cancer treatment were analyzed and Chinese herbal nature combination patterns (CHNCP) for cancer treatment were extracted based on the relationship between function and Chinese herbal nature combination. The chemical medicines were re-screened with the cancer CHNCP and the candidates were identified. **Results** The therapeutic principle of TCM anti-lung cancer treatment is invigorating qi and nourishing yin. Fifteen chemical medicines were identified as the anti-cancer candidates, including 2 anti-cancer drugs being used in clinics and 4 drugs having the anti-cancer activity. **Conclusion** The method for finding the anti-cancer function of old drugs based on the Chinese herbal nature combination is feasible, which provide new clues for application of old drugs.

Key words: cancer; Chinese herbal nature combination; antineoplastic drugs; drug screening

癌症(恶性肿瘤)是导致人类死亡的重要原因之一, 而抗癌新药的研发面临研发周期长、成本大、风险高、成功率低的风险。面对新药研发存在的困难, 一些学者提出了“老药新用”的观点, 基于药物作用于多个靶点的事实, 探索已有药物的新适应症^[1]。此方法不但可以为一些疾病提供新的治疗方案, 而

且其研发过程可以免除已有的药代动力学和毒理学评价, 因此可以缩短药物研发时间, 降低研发成本。

“老药新用”早期研究方法主要通过药物对基因表达的影响来发现老药新用途, 后来产生了以细胞模型建立的生物学高通量筛选技术、以共享分子特性数据库建立的基因活性定位技术、体内动物疾病模型以及化学信息配对技术等方法^[2]。但这些方法多从化学结构及生物活性角度出发, 未能有效地将临床用药经验应用到新用途发现的过程中, 缺乏理论指导。

基金项目: 国家自然科学基金(30973946, 81173568)

通讯作者: 王耘, E-mail: wangyun@bucm.edu.cn

管疾病分册, 2003, 7(4): 199-205.

[5] 王阶, 陈可冀. 血瘀证诊断标准的研究[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 7.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-385.

[7] 方永奇, 魏刚, 李小兵. 痰证宏观辨证的计量化研究[J]. 辽宁中医杂

志, 1995, 22(11): 490-491.

[8] 顾衡强, 陈美华, 林求诚. 老年高血压颈动脉硬化血栓前状态与中医证型关系的研究[J]. 福建中医学院学报, 2006, 6(12): 4-6.

[9] 黄继良, 孙文才, 张文丽, 等. 高血压病患者颈动脉内膜中层厚度与血清脂联素水平相关性研究[J]. 四川医学, 2005, 26(9): 968-969.

(收稿日期: 2013-03-01, 编辑: 陈静)

药性是中医临床对药物作用特征的总结,四气、五味、归经 3 个元素组成药性组合,具有相同或相近功效的多个药性组合间的配伍特征构成药性组合模式,反映了药物的临床功效^[3]。本文基于中医理论对癌症的认识及用药经验提出基于药性组合模式的“老药”抗癌作用的发现方法。其优势在于将中医临床经验应用于抗癌药物的研发中,有助于提高研发的时效性及成功率。

1 资料与方法

1.1 中医对癌症的认识

中医学中无“癌症”病名,但类似的记载早在《内经》中就已出现,称为“肠覃”、“石瘕”、“筋瘤”等。《直指方》有“癌疮”名,明代《外科启玄》则称为“癌发”。中医认为癌症的发生及其临床表现形式与“虚”、“痰”、“瘀”、“毒”有密切关系,“虚”是肿瘤发生的基础和结局,正如《内经》中记载“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”。内因(正气虚)是肿瘤发病的依据,外因(邪气)是发病的条件,外因致病,必须以人体正气虚弱为前提。因而癌症是因虚而得病,因虚而致实,是一种全身属虚、局部属实的疾病。而虚又以“气虚”和“阴虚”为主,绝大多数癌症患者有虚证表现,且患病之后,耗气伤血,日久因病导致亏虚,更使正气不足^[4]。所以“气阴两虚”为癌症临床常见证型。中医抗癌在把握癌症病因病机的基础上,从整体出发,辨证论治、治病求本、综合分析,提出理法方药。

1.2 数据来源与整理方法

本研究以气阴两虚型肺癌为对象,以“气阴两虚”、“肺癌”为关键词在中国期刊全文数据库(CNKI)中搜索发表于 1990—2012 年间的文献,共得到 85 篇文献。选择其中没有重复且均有临床病例证明确实对气阴两虚型肺癌有显著疗效的治则治法,并排除同时使用西药和放疗化疗进行治疗的情况,得到符合要求的治则治法(见表 1)。

表 1 17 篇文献治疗气阴两虚型肺癌的治则治法

纳入文献	治则治法
孙玉冰 ^[5]	益气养阴、扶正消积
李东芳 ^[6]	益气养阴、润肺化痰
王三虎 ^[7]	益气养阴、润肺散结
曹阳 ^[8]	益气养阴、润肺清热
王晓 ^[9]	益气健脾、养阴清热
凌仕良 ^[10]	健脾益气、养阴生津
唐文秀 ^[11]	益气养阴
陈华良 ^[12]	益气养阴、扶正祛积
靳毅 ^[13]	益气养阴、化痰散结
张绍勋 ^[14]	益气养阴、祛痰散结
张仲谦 ^[15]	气阴双补
吴林生 ^[16]	益气养阴、抑瘤散结
黄智芬 ^[17]	益气养阴、润肺化痰
郭利华 ^[18]	益气养阴、调补脾肺
郑翠娥 ^[19]	益气养阴
姚传美 ^[20]	补气养阴
李和根 ^[21]	益气养阴、清热化痰

将治则治法拆分为 2 字,“祛积”、“消积”统一为“消积”,“祛痰”、“化痰”统一为“化痰”,“补气”、“益气”统一为“益气”,“气阴双补”拆分为“益气”、“养阴”,“调补脾肺”修改为“补脾”,“养阴”修改为“助阴”,其中“扶正”、“抗癌”、“抑瘤”所描述的功效涵盖面广,没有单一对应的功效,因此将其剔除。将治则治法总结为益气、养阴、润肺、化痰、健脾、散结、清热、生津、消积、补脾、助阴、滋阴。对 17 篇文献描述的治则治法进行频次分析,益气出现 17 次(100%),养阴 16 次(94%),化痰 5 次(29%),润肺和散结均为 4 次(24%),清热和健脾均为 3 次(18%),消积 2 次(12%),余下治则治法只出现 1 次(6%)。从频次分析可以看出,各医家对于气阴两虚型肺癌通用的主要治则治法为益气、养阴。

根据“性-味-归经”药性组合研究理念,通过数据挖掘研究功效与各单味药对应药性组合的关系,获得相同功效药味在药性组合层面的共性规律。得到“益气”对应的药性组合模式为“平甘心、平甘脾”,“平甘脾、平甘肾”,“平甘脾、平甘肺”,“平甘心、平甘脾、平甘肺”;“养阴”对应的药性组合模式为“寒苦肺、寒甘肺”,“寒甘肺、寒甘胃”,“寒甘心、寒甘肺”,“寒苦胃、寒苦肺、寒甘胃、寒甘肺”^[22]。

另外,有学者提出“化学中药”的概念,应用中医药术语及表述方法,对现行常用的化学药物进行了性、味、归经的诠释^[23]。化学药四性的确定以功效为依据,以不良反应为参考;五味的确定以口尝其味和药物主要功效共同确定;归经的确定依据药物主治病证的经络归属来概括。

根据益气、养阴对应的药性组合模式和文献^[24]所记载的化学药药性数据筛选对应的化学药物,认为满足此药性组合模式的化学药物具有潜在的抗癌作用。

2 结果与讨论

依据益气、养阴治法对应药性组合模式分别筛选出 15 种化学药物,见表 2。

表 2 “益气”、“养阴”对应药性组合模式筛选出的化学药物

治法	药性组合模式	药物
益气	平甘心、平甘脾	葡萄糖、人血红蛋白、托吡酯
	平甘脾、平甘肾	复方氨基酸、葡萄糖酸钙、人血红蛋白、水解蛋白、维生素 E、脂肪乳注射液
	平甘脾、平甘肺	人血红蛋白、香菇多糖、云芝多糖 K
	平甘心、平甘脾、平甘肺	人血红蛋白
养阴	寒苦肺、寒甘肺	多塞平、格列本脲、格列喹酮、格列齐特、喷托维林
	寒甘肺、寒甘胃	格列本脲、格列喹酮、格列齐特
	寒甘心、寒甘肺	无
	寒苦胃、寒苦肺、寒甘胃、寒甘肺	格列本脲、格列喹酮、格列齐特
	寒甘肺	

15 种化学药中的香菇多糖、云芝多糖 K 两种药物是目前临床使用的抗癌药物。香菇多糖具有多种生物活性,如抗肿瘤、抗感染、抗氧化和免疫调节等,其中免疫调节是其生物活性的重要基础。早在 20 世纪八九十年代香菇多糖就已被应用于肿

瘤治疗,主要通过非特异性地激发和增强机体的免疫功能,激活宿主产生抗肿瘤免疫应答,从而达到控制和杀灭肿瘤细胞的目的^[27]。云芝多糖是从担子菌纲云芝菌丝体中提取的蛋白多糖。云芝多糖在日本作为生物调节剂,早已被用于临床防治肿瘤。近年来国内外学者对其增强免疫功能、抗肿瘤活性方面进行了较为深入的研究。云芝多糖抑制肿瘤的机制主要表现在2个方面:①通过增强机体免疫功能而起到抗肿瘤的作用;②增强T细胞和M细胞功能^[24]。

根据研究结果,维生素E、格列本脲、人血红蛋白、托吡酯4种非抗癌药物被认为具有抗癌活性。维生素E是存在于细胞膜上的主要脂溶性抗氧化剂。魏氏^[25]等发现维生素E对肿瘤的治疗效果主要表现在3方面:①直接抑制肿瘤细胞的生长;②减轻抗癌药的副作用,加强抗癌药物的疗效;③降低癌症发生的危险性,具有预防和直接抑制肿瘤的作用。钱氏等^[26]探究ATP敏感性钾通道阻断剂格列本脲对胃癌细胞株MGC-803的抗肿瘤作用及相关机制,发现格列本脲通过促进活性氧簇(ROS)的生成、激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路、抑制蛋白激酶B(Akt)信号通路,触发线粒体通路介导的细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用。研究认为,血红蛋白主要从以下4个方面发挥抗肿瘤作用:①减少肿瘤组织的血液供应;②改善肿瘤细胞的缺氧状态;③提高肿瘤细胞的化疗敏感性;④提高肿瘤细胞的放射敏感性^[27]。马氏等^[28]建立Lewis肺癌自发性转移模型,研究碳酸酐酶抑制剂托吡酯对肿瘤转移的作用。结果发现托吡酯可明显减少荷瘤小鼠肺中的转移灶数,最高转移抑制率达81.25%,可有效抑制Lewis肺癌的自发性转移。

在其余的9种化学药中,复方氨基酸在肿瘤患者的治疗中用于改善肿瘤患者的营养状况,激活免疫系统,有利于化疗更有效地发挥抗肿瘤作用^[29];同样,葡萄糖、脂肪乳注射液均为癌症患者提供营养,作为癌症的辅助治疗;多塞平则可以缓解癌症带来的疼痛^[30];葡萄糖酸钙与硫酸镁合用可以降低化疗药奥沙利铂神经毒性的发生^[31]。水解蛋白、喷托维林、格列喹酮、格列齐特暂未发现其具有抗癌作用。虽然筛选出的以上9种药物目前没有明确的文献证明其具有抗癌作用,但随着研究的深入可能会发现它们潜在的作用。

3 结论

本研究基于中药药性组合模式建立了发现“老药”抗癌作用的新方法。这一方法是基于中医抗癌的临床经验,为老药新用提供了一种新的思路和方法。以气阴两虚型肺癌为例,通过文献收集其对应的治则治法,发现各医家对气阴两虚型肺癌通用的治法为益气、养阴,利用功效-药性组合关系^[22]确定益气、养阴所对应的药性组合模式,以此为标准筛选出15种化学药。发现其中4种非抗癌药具有抗癌作用。与文献报道结果比较,说明本研究的发现具有可行性,具有应用于“老药新用”研究的潜在价值。然而,目前化学药药性数据尚不完善,在一定程度上制约了本方法的可靠性,因此,有必要对化学药与中药组分的药性开展预测研究^[32]。随着对化学药潜在药性的进一步研究,本方法的可靠性与实用性将进一步提高,从而在“老药新用”的研发中发挥更重要的作用。

参考文献:

- [1] 贾公孚. 老药新用的原则和方法[J]. 中国药事, 1992, 6(1): 55-56, 60.
- [2] 黄宏斌, 梁芳, 熊炜, 等. 生物信息技术加速开发旧药新用途[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(1): 35-44.
- [3] 肖斌, 王耘, 郭维嘉, 等. 中药药性组合及其与功效的关系研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2010, 12(6): 902-908.
- [4] 张翠松, 刘松林, 吴惠玲, 刘继祖主任医师治疗癌症的临床经验[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2010, 17(5): 19-21.
- [5] 孙玉冰, 史清华, 李霞, 等. 中医药治疗中晚期肺癌 33 例疗效观察[J]. 新中医, 2005, 37(8): 34-35.
- [6] 李东芳. 中医辨证治疗晚期非小细胞肺癌 32 例临床观察[J]. 四川中医, 2003, 21(1): 33-34.
- [7] 王三虎. 肺癌中医病证的基础与临床研究[D]. 西安: 中国人民解放军第四军医大学, 2007.
- [8] 曹阳, 李忠. 辨证治疗晚期非小细胞肺癌 31 例[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(2): 66.
- [9] 王晓. 治疗晚期非小细胞肺癌 45 例疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 1995, 37(3): 7-8.
- [10] 凌仕良. 肺癌的中医诊治[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(2): 73-74.
- [11] 唐文秀, 张宗歧, 林红生, 等. 391 例晚期原发性肺癌中医辨证分型与疗效关系初探[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1995, 1(5): 281-284.
- [12] 陈华良. 周岱翰教授治肺癌临证精粹[J]. 天津中医药, 2005, 22(2): 101-103.
- [13] 靳毅, 谢树胜, 范世耀. 肺癌灌注治疗后中医辨治体会[J]. 实用中医药杂志, 1999, 15(12): 36.
- [14] 张绍勋, 熊正明, 张志尧. 中医治疗肺癌 210 例疗效观察[J]. 天津中医, 1989, 6(4): 8-9.
- [15] 张仲谦. 辨证分型治疗老年晚期原发性肺癌 34 例分析[J]. 贵阳中医学院学报, 1992, 14(1): 33-34.
- [16] 吴林生. 周维顺从气阴虚论治肺癌经验[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(12): 690-691.
- [17] 黄智芬. 参芪泻白散[J]. 广西中医药, 2008, 31(2): 31.
- [18] 郭利华, 董明会, 李艺, 等. 导师李斯文教授治疗肺癌的经验[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(8): 5-6.
- [19] 郑翠娥. 顾振东治疗肺癌经验[J]. 山东中医杂志, 1996, 15(5): 225-226.
- [20] 姚传美. 解毒化痰汤治疗肺癌晚期 31 例[J]. 山东中医杂志, 2008, 27(9): 604-605.
- [21] 李和根. 刘嘉湘教授以扶正法为主治疗肺癌经验[J]. 四川中医, 2005, 23(7): 5-6.
- [22] 顾浩, 王耘, 肖斌, 等. 中药功效-药性组合关联关系研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1568-1571.
- [23] 王海燕, 田菲. 香菇多糖在抗肿瘤治疗中的应用进展[C]//第三届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会论文汇编. 宁波: 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 2010.
- [24] 刘燕, 林瑞超, 李波. 云芝多糖抗肿瘤作用研究进展[J]. 中成药, 2001, 23(10): 55-57.

基于文献的中医治疗尿道结石用药规律研究

刘新发¹, 李廷保²

1. 兰州市第三人民医院, 甘肃 兰州 730050; 2. 甘肃中医学院, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 基于文献对中医治疗尿道结石用药规律的进行研究。**方法** 检索中国期刊全文数据库(CNKI)1985-2012年涉及尿道结石中医处方用药的临床研究文献,建立数据库,采用SPSS12.0统计软件进行统计分析。**结果** 纳入符合要求的中医药治疗尿道结石文献209篇,涉及内服复方209首,中药234种,总用药次数为1843次。所用中药种类以利水渗湿药、补虚药、活血化瘀药、理气药、清热药、消食药、泻下药为主,占总用药的86.43%;药味以甘、苦、辛、淡为主,累计频率达86.67%;药性以寒、平、温为主,累计频率达93.08%;归经以肝、膀胱、脾、胃、肾、肺、心为主,累计频率达83.67%。**结论** 临床以利水渗湿药、补虚药、活血化瘀药、理气药、清热药等中药运用较多,核心单味药依次为金钱草、甘草、滑石、海金沙、车前子、石韦、川牛膝、冬葵子、鸡内金、木通等。

关键词: 数据挖掘; 尿道结石; 用药规律; 文献研究

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.08.010

中图分类号: R2-05; R277.55 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2013)08-0026-03

Medication Rule of TCM Treatment for Urinary Lithiasis Based on Literature LIU Xin-fa¹, LI Ting-bao²
(1.The Third People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730050, China; 2.Gansu College of TCM, Lanzhou 730000, China)

Abstract: **Objective** To study the medication rule of traditional Chinese medicine treatment of urinary stone disease data mining. **Methods** Clinical study literature in China Journal Full-text Database 1985-2012 on Chinese medicine prescription of urinary stone disease were retrieved, database was established and analyzed by SPSS12.0 statistical software. **Results** There were 209 literatures meeting the inclusion criteria of Chinese medicine for urinary lithiasis, including 209 oral administration compound, 234 kinds of traditional Chinese medicine, 1843 times of frequency. The traditional Chinese medicine mainly for diuresis and diffusing dampness, restoring vital energy, blood-activating and removing stasis, regulating qi, clearing heat, promoting digestion and purgation, counted for 86.43%; with flavour of sweet, bitter, spicy, fresh, counted for 86.67%; nature of cold, plain, warm, counted for 93.08%; meridian tropism of liver, bladder, spleen, stomach, kidney, lung, heart, counted for 83.67%. **Conclusion** Traditional Chinese medicine of diuresis and diffusing dampness, restoring vital energy, blood-activating and removing stasis, regulating qi, clearing heat were commonly used. The core single medicine are *Lysimachiae Herba*, *Glycyrrhizae Radix*, *Talcum*, *Lygodii Spora*, *Plantaginis Semen*, *Pyrrosiae Folium*, *Cyathulae Radix*, *Malvae Fructus*, *Galli Gigerii Endothelium Corneum*, *Akebiae caulis*, etc.

Key words: data mining; urinary lithiasis; medicine rule; literature research

基金项目: 国家中医药管理局-全国名老中医王文春学术思想
研究工作室项目(2010年)

通讯作者: 李廷保, E-mail: LTB813@126.com

尿道结石是一种尿路结石引发的泌尿系统疾病, 西医对其病因病机进行了较深入的研究, 在治疗方面也有取得一定的进展^[1]。中医治疗本病有一定的特色优势, 值得深入研究。本研究通过文献整理, 运用统计学方法分析其处方用药规律,

[25] 魏旭兰, 王亦民, 袁飞锋. 维生素E抗肿瘤作用机制研究[J]. 现代诊断与治疗, 2010, 21(3): 189-191.

[26] 钱霞, 李菁, 丁建花, 等. 格列苯脲通过激活 ROS-JNK 通路发挥抗肿瘤作用[C]//中国药理学会生化与分子药理学专业委员会. 全国生化与分子药理学药物靶点研讨会论文集. 郑州: 中国药理学会生化与分子药理学专业委员会, 2008.

[27] 张浩, 唐军. 血红蛋白抗肿瘤作用的实验研究进展[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 1999, 26(4): 11-13.

[28] MA Bing, XIANG Yang, LI Tao, et al. Inhibitory effect of topiramate on Lewis lung carcinoma metastasis and its relation

with AQP1 water channel[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(1): 54-60.

[29] 吴乾. 复方氨基酸胶囊在恶性肿瘤化疗中的临床应用[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(8): 951-952.

[30] 姚庭, 王林, 陆魏. 多塞平对骨癌疼痛模型大鼠的镇痛作用研究[J]. 中国药房, 2012, 23(1): 31-33.

[31] 李丹, 王树庚, 张璐, 等. 硫酸镁与葡萄糖酸钙防治奥沙利铂神经毒性的疗效评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(12): 1323-1324.

[32] 张培, 李江, 王耘, 等. 贝叶斯网络在中药有效组分五味预测中的应用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(5): 114-117, 125.

(收稿日期: 2012-11-02, 编辑: 华强)