

基于网络药理学研究二仙汤治疗乳腺癌的作用机制[△]

房立源^{1*}, 李慧杰², 王志鹏², 李秀荣^{2#} (1. 山东中医药大学第一临床学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院肿瘤科, 山东 济南 250014)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0908-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.003

摘要 目的:利用网络药理学方法,探讨二仙汤治疗乳腺癌的潜在作用机制。方法:从中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)收集二仙汤药物的活性成分和其作用靶点,运用 GeneCards、OMIM 及 CTD 数据库建立乳腺癌靶点数据库。提炼出二仙汤作用于乳腺癌的交集靶点,运用 Cytoscape Version 3.7.1 软件和 STRING 数据库分别绘制“二仙汤活性成分-作用靶点-乳腺癌”网络图和蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein Interaction,PPI)网络图,运用 R 语言相关程序包进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路富集分析和基因本体(gene ontology,GO)功能富集分析,最后运用分子对接验证活性成分与核心靶点的作用强度。结果:二仙汤共有 93 个活性成分,154 个作用靶点,乳腺癌疾病靶点共有 364 个,中药成分靶点和乳腺癌交集靶点共有 40 个,具有重要作用的中药成分是槲皮素、山奈酚、异延胡索单酚碱和 β -谷甾醇,关键核心靶点有 TP53、IL-6 和 JUN。GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析共筛选出 1 502 条 GO 信号通路($P<0.05$)和 101 条 KEGG 信号通路($P<0.05$),主要涉及癌症途径和 PI3K-AKT 信号通路等。分子对接结果显示,化合物和作用靶点之间具有较好的结合力。结论:二仙汤治疗乳腺癌具有多成分、多靶点和多通路的特点,可为后续研究提供更多支持。

关键词 二仙汤;乳腺癌;网络药理学;机制预测;分子对接

Research on Mechanism of Erxian Decoction in the Treatment of Breast Cancer Based on Network Pharmacology[△]

FANG Liyuan¹, LI Huijie², WANG Zhipeng², LI Xiurong² (1. First College of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Jinan 250014, China; 2. Dept. of Oncology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Jinan 250014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the potential mechanism of Erxian decoction in the treatment of breast cancer based on network pharmacology. **METHODS:** To collect the active components and effect targets of Erxian decoction through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), and establish a database of breast cancer target by GeneCards, OMIM and CTD database. The intersection targets of Erxian decoction acting on breast cancer were extract, the Cytoscape Version 3.7.1 software and STRING database were respectively adopted to draw the network diagram of “active components of Erxian decoction-effect targets-breast cancer” and protein-protein interaction (PPI), Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and gene ontology (GO) function enrichment analysis were conducted by using R language-related software package, the effect intensity of active components and core targets was finally verified by molecular docking. **RESULTS:** Erxian decoction had 93 active components and 154 effect targets, breast cancer had 364 disease targets, there were 40 TCM component targets and breast cancer intersection targets, the herbal components with important effects were quercetin, kaempferol, isocorypalmine and β -sitosterol, and the key core targets were TP53, IL-6 and JUN. Totally 1 502 GO signaling pathways ($P<0.05$) and 101 KEGG signaling pathways ($P<0.05$) were screened out by GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis, mainly involving the cancer pathways and PI3K-AKT signaling pathway, etc. Results of the molecular docking showed a good binding between the compounds and effect targets. **CONCLUSIONS:** Erxian decoction has multi-component, multi-target and multi-pathway characteristics in the treatment of breast cancer, which can provide more support for follow-up studies.

KEYWORDS Erxian decoction; Breast cancer; Network pharmacology; Mechanism prediction; Molecular docking

[△] 基金项目:山东省重点研发计划项目(No. 2017G006020)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合防治肿瘤。E-mail:1837595980@qq.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合防治肿瘤。E-mail:lixr2000@126.com

国家癌症中心最新发布的统计数据表明,乳腺癌发病率 为 17.10%,在女性肿瘤中居首位,患者数约为 30.4 万例,且 具有发病率逐年升高和年轻化的趋势^[1-2]。乳腺癌属于中医 “乳岩”“乳核”和“石奶”等疾病范畴,乳腺癌中医辨证分型有 冲任失调、肝郁气滞、正虚毒炽、肝肾阴虚和气阴两虚 5 种证 型,其中冲任失调证是临床上最常见的中医证型,治疗方剂常 选用二仙汤。二仙汤由仙灵脾、仙茅、知母、巴戟天、当归和 黄柏 6 味中药组成,方中仙茅、仙灵脾和巴戟天温补肾阳、益 肾生精,知母、黄柏滋阴泄火,当归滋阴养血、调理冲任。近年 来,中医药成为乳腺癌全周期治疗过程中的重要组成部分。中 医药治疗乳腺癌的效果显著,尤其是在减毒增效、预防复发 转移^[3-4]、防治肿瘤及治疗相关并发症^[5-6]和提高患者生活 质量^[7-8]等方面得到了越来越多的认可和支持。随着科学技术 的发展,网络药理学-分子对接技术逐渐成为新型的疾病-药物 预测模型。本研究运用网络药理学方法收集二仙汤的活性成 分和靶点,分析预测其作用于乳腺癌的潜在机制,验证活性成 分和核心靶点的结合强度,为二仙汤在临床上的广泛使用提 供更多有价值的参考。

1 资料与方法

1.1 二仙汤活性成分的收集和筛选

在中药系统药理学数据库与分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) 数据库和 UniProt 数据库 (https://www.uniprot.org/uniprot/) 中获取二仙汤药物活性成分和相关作用靶点。其筛 选条件为口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) ≥30%,类 药性 (drug-likeness, DL) ≥0.18。

1.2 乳腺癌作用靶点的获取

在 GeneCards (https://www.genecards.org/)、OMIM (https://www.omim.org/) 和 CTD (https://ctdbase.org/) 数 据库中搜索关键词为“Breast Cancer”,检索并筛选乳腺癌相关 的作用基因。去除重复项后,利用 Venny 2.1 在线工具进行二 仙汤作用靶点和乳腺癌靶点的映射并绘制韦恩图。

1.3 药物-成分-靶点-疾病网络图

将二仙汤活性成分和作用靶点导入 Cytoscape Version 3.7.1 软件,绘制“二仙汤活性成分-作用靶点-乳腺癌”网络 图。网络图的节点表示作用靶点、活性成分、乳腺癌或药物组 成,边表示两者之间具有相互作用。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein Interaction, PPI) 网络构建

将二仙汤作用靶点和乳腺癌疾病靶点交集部分输入到 STRING 数据库中 (https://string-db.org/),选择物种为“Homo sapiens”,设定相互作用阈值为“medium confidence = 0.4”,并 隐藏游离节点,获得 PPI 网络图。

1.5 关键靶点和蛋白模块分析

运用 Cytoscape Version 3.7.1 软件对“1.4”项下获得的网 络图进行拓扑属性分析,计算网络图整体的中介中心性 (betweenness centrality, BC)、接近中心性 (closeness centrality,

CC) 和点度中心性 (degree Centrality, DC),以 BC、CC 和 DC 的 平均数为阈值,选取 BC、CC 和 DC 同时在阈值之上的靶点为 关键靶点,最后运用 Cytoscape Version 3.7.1 软件的 MCODE 插件筛选 PPI 网络中的重要蛋白模块。

1.6 富集分析

通过 R 语言把二仙汤-乳腺癌的共有靶点转化成 entrezID,加载“BiocManager”和“clusterProfiler”等程序包,运行 R 语言获得基因本体 (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) 通路富集分析的气泡图。最后运用 Perl 语言 把 entrezID 转换为基因靶点信息。根据生物过程分析和通路 富集结果,对二仙汤治疗乳腺癌的物质基础和分子机制进行 分析预测。

1.7 活性成分与关键靶点的分子对接

选取二仙汤的主要活性成分与核心靶点蛋白进行分子对 接。从 PDB 数据库中下载靶点蛋白的 3D 结构,从 TCMSP 数 据库中下载化合物结构,并保存为 mol2 格式。利用 PYMOL 软件对靶点蛋白进行去水除配体,运行 AutoDock 1.5.6 软件 将活性成分及靶点蛋白进行加氢、加电荷,再运行 Auto dock vina 软件进行分子对接验证,使用 PYMOL 软件把对接结果进 行图片展示^[9]。相关文献报道,化合物和靶标之间结合自由 能<-5 kcal/mol 被认为具有较好作用^[10]。

2 结果

2.1 二仙汤的活性成分和作用靶点

在 TCMSP 中根据检索条件检索仙茅、仙灵脾、巴戟天、知 母、黄柏和当归的有效成分,去除重复项后,共筛选出符合条 件的活性成分 93 个,作用靶点 154 个。运用 Cytoscape Version 3.7.1 软件对活性成分进一步分析,度值 (Degree) 排序居前 10 位的活性成分见表 1。

表 1 二仙汤活性成分 (度值排序居前 10 位)
Tab 1 Active components of Erxian decoction (top 10, ranked by Degree value)

序号	化合物名称	度值	OB/%	DL
MOL000098	Quercetin	87	46.43	0.28
MOL000422	Kaempferol	55	41.88	0.24
MOL000790	Isocorypalmine	53	35.77	0.59
MOL000358	beta-sitosterol	51	36.91	0.75
MOL001455	(S)-Canadine	48	53.83	0.77
MOL002670	Cavidine	45	35.64	0.81
MOL000449	Stigmasterol	44	43.83	0.76
MOL000787	Fumarine	44	59.26	0.83
MOL004380	C-Homoerythranin, 1,6-didehydro-3,15,16-trimethoxy-, (3. beta.)-	44	39.14	0.49
MOL000006	Luteolin	41	36.16	0.25

2.2 乳腺癌的作用靶点

以“Breast Cancer”为关键词在 Gene Cards、OMIM 和 CTD 数据库进行检索,合并 3 个数据库检索内容,删除重复项,最 终寻找到疾病相关靶点基因 364 个,并将二仙汤作用靶点和 乳腺癌疾病靶点进行映射并绘制韦恩图,见图 1。

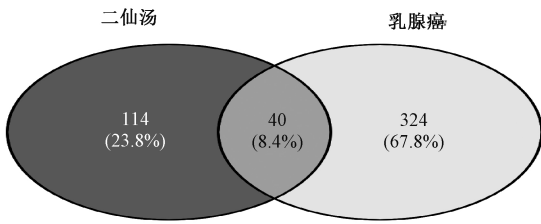


图 1 Venny 图

Fig 1 Venny diagram

2.3 药物-疾病-靶点网络图

运用 Cytoscape Version 3.7.1 软件绘制“二仙汤-成分-靶点-乳腺癌”网络图,二仙汤的 64 个药效成分通过调控 40 个靶点治疗乳腺癌。从网络图中可以看出,二仙汤活性成分和靶点存在一对多的关系,见图 2。

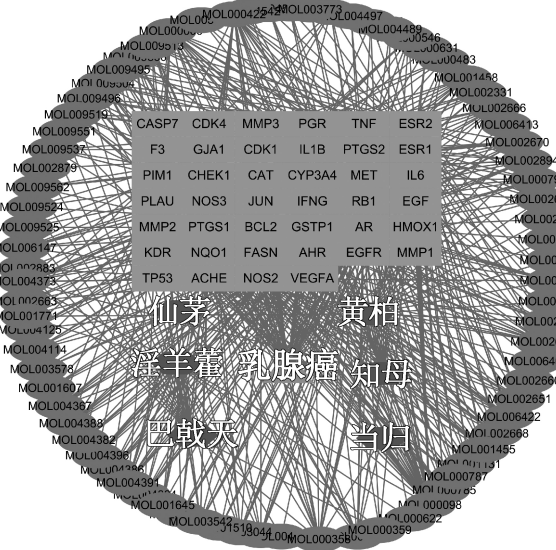


图 2 “药物-成分-靶点-疾病”网络图

Fig 2 Network diagram of “drug-component-target-disease”

2.4 PPI 网络图

将二仙汤作用靶点与乳腺癌作用靶点的交集基因(40 个)导入 STRING 数据库,构建蛋白质互相作用 PPI 网络图,见图 3。

2.5 关键靶点和蛋白模块分析

通过 Cytoscape Version 3.7.1 计算得到,PPI 网络中度值平均数为 18.25,间距中心度平均数为 0.014,紧密中心度平均数为 0.665,将节点的度值、紧密中心度和间距中心度>其平均数的节点基因作为核心靶基因,共获得核心靶点基因 12 个,运用 Cytoscape Version 3.7.1 软件的 MCODE 插件筛选 PPI 网络中的蛋白模块,以度值=2,节点得分=0.2,k-core=2,最大深度=100 作为筛选参数,筛选得到 3 个重要蛋白模块,见图 4—5。

2.6 富集分析

2.6.1 GO 功能富集分析:对 40 个潜在作用靶点进行生物功能富集分析,共有 1 502 条 GO 数据条目($P<0.05$)。生物学过

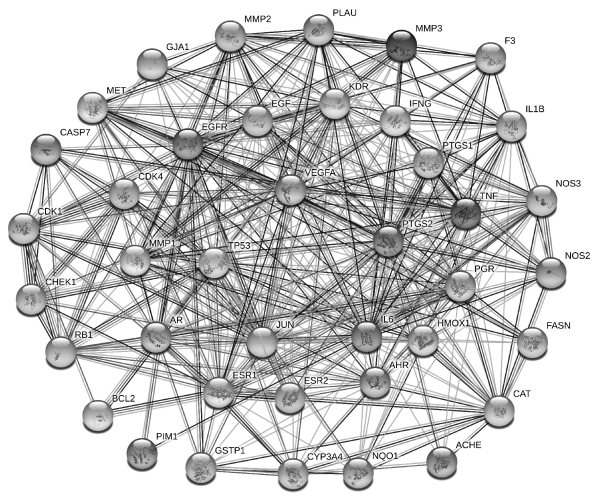


图 3 PPI 网络图

Fig 3 PPI network

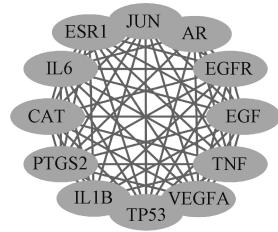
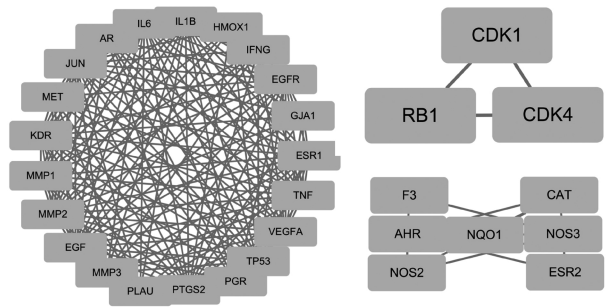


图 4 核心靶点网络图

Fig 4 Network diagram of core target



蛋白模块图

图 5 重要蛋白模块

Fig 5 Modules of important protein

程(biological process,BP)条目数最多,共有 1 401 个,根据通路上富集到靶点数目多少来看,主要集中在细胞对化学应激的反应(cellular response to chemical stress)、对氧化应激的反应(response to oxidative stress)和对活性氧的反应(response to reactive oxygen specise);分子功能(molecular function,MF)相关条目有 75 个,主要涉及到血红素结合(heme binding)、四吡咯结合(tetrapyrrole binding)和氧化还原酶活性(oxidoreductase activity);细胞组成(cell component,CC)相关条目有 26 个,主要有细胞膜筏(membrane raft)和细胞膜微区(membrane microdomain),见图 6—8。

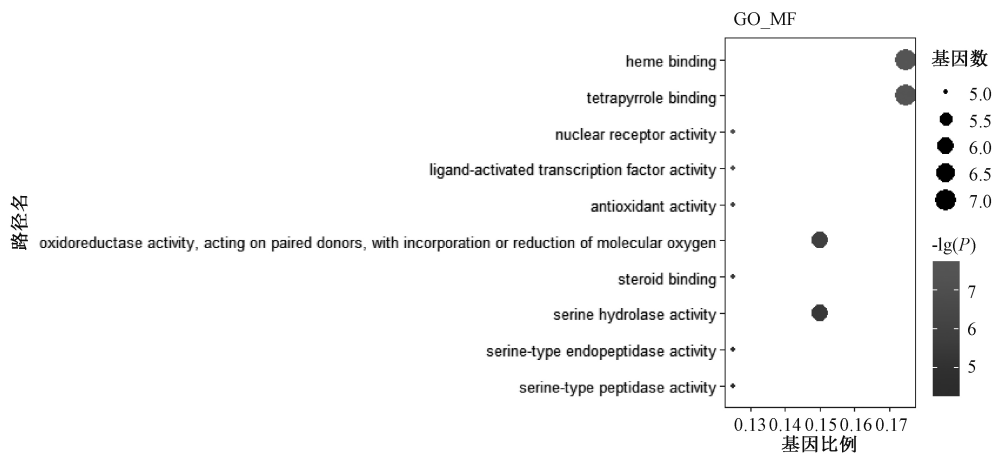


图 6 生物学过程 GO 功能富集分析

Fig 6 GO function enrichment analysis of biological process

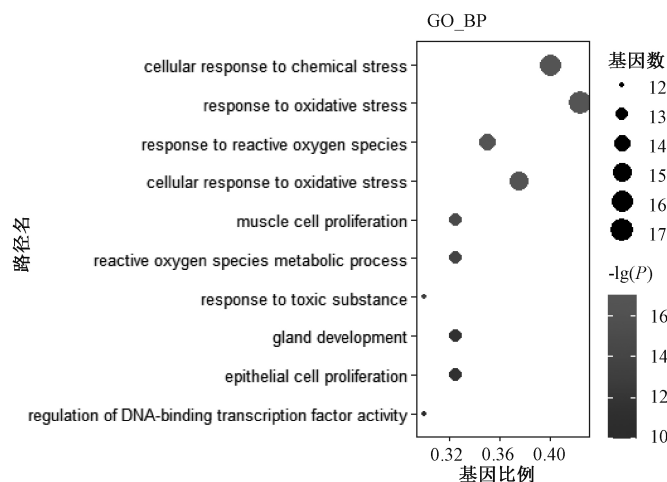


图 7 分子功能 GO 功能富集分析

Fig 7 GO function enrichment analysis of molecular function

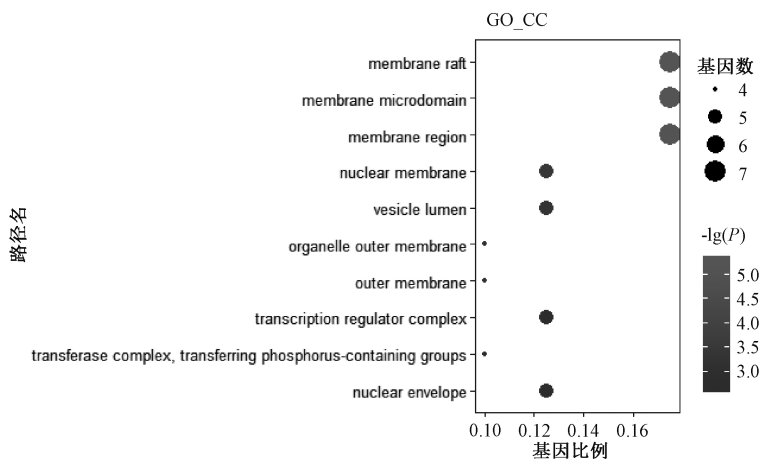


图 8 细胞组成 GO 功能富集分析

Fig 8 GO function enrichment analysis of cell component

2.6.2 KEGG 通路富集分析:对 40 个交集靶点进行 KEGG 分析,共得到 101 条代谢通路($P<0.05$)。二仙汤治疗乳腺癌主要涉及流体剪切应力和动脉粥样硬化(fluid shear stress and

atherosclerosis)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)和 PI3K-Akt 信号通路(PI3K-AKT signaling pathway),见图 9。

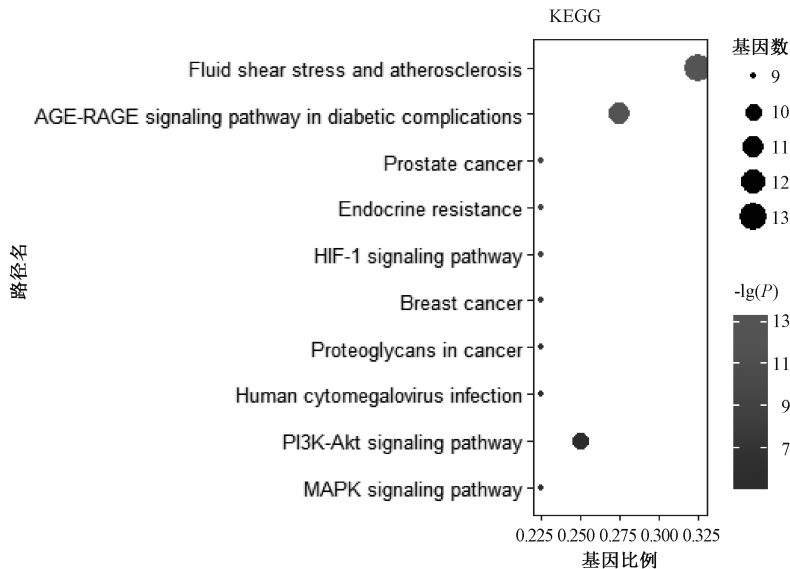


图9 KEGG 通路富集分析

Fig 9 KEGG pathway enrichment analysis

2.7 分子对接

分子对接结果显示,二仙汤主要活性成分 quercetin、kaempferol、Isocorypalmine 和 beta-sitosterol 与 TP53、IL-6 和 JUN 均具有较好的结合力,其中 TP-53 与活性成分的结合较为紧密,见图 10—11。

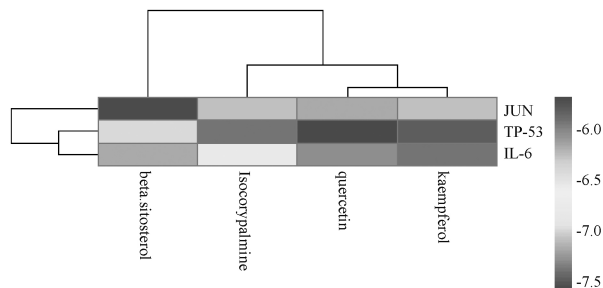


图10 分子对接结果

Fig 10 Results of molecular docking

3 讨论

清代名医陈实功在其著作《外科正宗》^[11]中描述为“乳岩乃忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心……其时五脏俱衰,四大不救,名曰乳岩”。由此可见,乳岩的发生大多是忧郁思虑等情志所伤,脏腑功能失调,湿聚痰凝,气滞血瘀,炼液成核,发为肿块。著名中医妇科学家夏桂成教授认为,乳腺癌的发生与肾密切相关,主张肾气亏虚是其主要的病因^[12]。乳腺癌的病位虽在乳房,但是与肝、脾和肾等脏腑关系紧密,病机主要涉及肝脾不调、痰湿瘀毒、冲任失调和气血亏虚等方面,在治疗上多采用扶正祛邪、调和肝脾、解毒散结和调理冲任等治疗原则。

本研究运用网络药理学-分子对接技术,探讨二仙汤治疗乳腺癌的可能作用机制。在二仙汤活性成分中,槲皮素、山柰酚、异延胡索单酚碱和 β -谷甾醇为核心化合物。有研究结果发现,槲皮素可抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞增殖,阻断恶性肿瘤细胞迁移、运动和侵袭,且随着槲皮素浓度升高,抗肿瘤

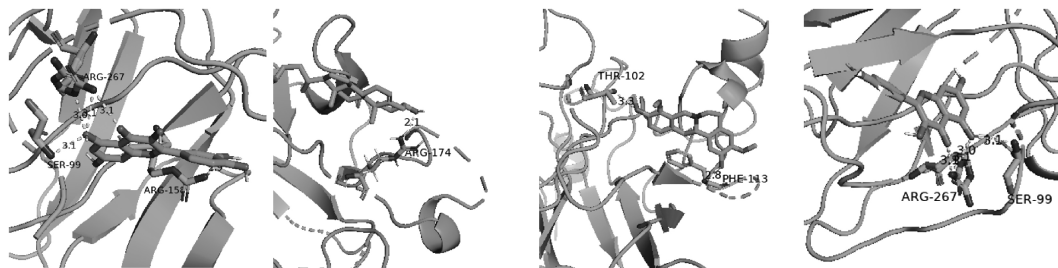


图11 TP-53 与活性成分的分子对接

Fig 11 Molecular docking of TP-53 with active components

作用增强^[13]。槲皮素可逆转乳腺癌非甾体类抗雌激素治疗药物他莫昔芬的耐药性^[14]。李鹰飞等^[15]的实验研究结果证明,山柰酚在体外条件下可抑制乳腺癌 SK-BR-3 细胞增殖,并促进其凋亡。赵明智等^[16]的研究结果发现,山柰酚可通过抑制

PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路,进而促进人炎性乳腺癌 SUM190 细胞株凋亡。闫倩等^[17]的研究结果发现,异延胡索单酚碱具有较好的抗肿瘤作用。孙玉成等^[18]通过体外实验证实, β -谷甾醇可通过 PI3K/AKT/m TOR 信号通路诱导细胞自噬,促进

胃癌细胞凋亡。陶仕英等^[19]通过体外实验证明,高浓度 β -谷甾醇可直接将 ER 阳性人乳腺癌 T47D 细胞阻滞在 G0/G1 期,从而抑制恶性肿瘤细胞增殖。

在靶点网络图中,TP-53、IL-6 和 JUN 处于核心地位。TP-53 是一种抑癌基因,通过调节细胞周期、修复和凋亡等发挥抗恶性肿瘤作用^[20];当其发生基因突变时,其在恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等方面发挥重要作用^[21]。研究结果发现,在 TP-53 基因突变的女性人群中,60 岁时乳腺癌累计发病率接近 85%,多见于三阴性乳腺癌和 Her-2 阳性的乳腺癌患者^[22-23]。高 IL-6 水平与乳腺癌患者淋巴转移和远处转移密切相关,因此,IL-6 水平可作为早期诊断、病情研判和预后评价的潜在生物学标志物^[24];并且,激活的 IL-6 信号通路能增强 Her-2 阳性乳腺癌对曲妥珠单抗的耐药性,降低治疗效果^[25]。JUN(转录因子 AP-1)与高侵袭性乳腺癌相关,现有研究结果证实,JUN 及其受体有望成为新的免疫治疗靶点^[26-27]。分子对接结果表明,核心化合物与靶点间均具有很好的结合力,其中槲皮素、山柰酚、异延胡索单酚碱和 β -谷甾醇与 TP-53 的结合力最强,进一步提示 TP-53 很有可能成为二仙汤治疗乳腺癌的重要靶点。

进一步的富集分析结果显示,二仙汤治疗乳腺癌涉及多个生物学过程,主要集中在细胞对应激的反应和氧化还原酶活性等;代谢通路富集通路分析结果显示,关键靶点主要富集在流体剪切应力和动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-AKT 和 MAPK 信号通路,乳腺癌、内分泌抵抗和癌症中的蛋白多糖等代谢途径。这些代谢通路均与乳腺癌的形成和发展密切相关。流体剪切应力和动脉粥样硬化通路可调节肿瘤血管的再生,促进肿瘤细胞增殖^[28]。PI3K-AKT 信号通路在乳腺癌细胞分化和转移方面也起到重要作用^[29]。

综上所述,本研究运用网络药理学方法对二仙汤中化学成分、作用靶点进行了探讨,从中可以得出二仙汤治疗乳腺癌具有多成分、多靶点和多通路等特点。二仙汤的主要化合物槲皮素、山柰酚、异延胡索单酚碱和 β -谷甾醇,可能以 TP-53、IL-6 和 JUN 为主要作用靶点,通过调节细胞周期、参与血管再生和 PI3K-AKT/MAPK 信号通路等生物学过程发挥作用。

参考文献

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.

[2] 李静,范金虎,庞轶,等. 以医院为基础的全国多中心女性原发性乳腺癌临床流行病学调查[J]. 中国肿瘤,2013,22(4):254-259.

[3] 罗楚凡,刘宁远,张静,等. 萎慈散结方防治三阴性乳腺癌复发转移的临床观察[J]. 北京中医药,2020,39(10):1022-1027.

[4] 杨丽娜,李天昊,杨振江,等. 中药内服预防三阴性乳腺癌术后复发转移临床及实验研究进展[J]. 新中医,2020,52(17):17-21.

[5] Park B, Noh H, Choi DJ. Herbal Medicine for Xerostomia in Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(2):179-191.

[6] Kim W, Lee WB, Lee JW, et al. Traditional herbal medicine as

adjunctive therapy for breast cancer: A systematic review[J]. Complement Ther Med, 2015, 23(4):626-632.

[7] 刘晓芳,张鑫,孔晶. 温针灸对乳腺癌患者术后上肢水肿的疗效及焦虑抑郁的观察研究[J]. 世界中医药,2019,14(7):1856-1860.

[8] 胡辉,吴芳,朱建华. 磁珠耳穴疗法合中医情志护理对乳腺癌患者化疗后睡眠及生活质量的影响[J]. 湖南中医杂志,2020,36(11):114-115,149.

[9] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. J Comput Chem, 2010, 31(2):455-461.

[10] Li B, Rui J, Ding X, et al. Exploring the multicomponent synergy mechanism of Banxia Xiexin Decoction on irritable bowel syndrome by a systems pharmacology strategy[J]. J Ethnopharmacol, 2019(233):158-168.

[11] 清·陈实功. 外科正宗[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:23.

[12] 宋波洋,胡荣魁. 夏桂成清心滋肾汤改善乳腺癌患者卵巢抑制的临床应用[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(4):382-383,464.

[13] 孙怡,顾君. 槲皮素抑制乳腺癌细胞迁移侵袭及分子机制研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(6):1144-1150.

[14] Wang H, Tao L, Qi K, et al. Quercetin reverses tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. J BUON, 2015, 20(3):707-713.

[15] 李鹰飞,曾世彬,邱华平,等. 山柰酚对乳腺癌细胞增殖及诱导凋亡的作用研究及机制[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(22):3679-3682.

[16] 赵明智,张磊,周丹,等. 山柰酚调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路促进人炎性乳腺癌 SUM190 细胞株凋亡的研究[J]. 广西医科大学学报,2019,36(6):872-877.

[17] 闫倩,李如霞,辛爱一,等. 异紫堇碱及其类似物的抗癌活性研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(16):3152-3158.

[18] 孙玉成,刘晓巍,片光哲. β -谷甾醇诱导人胃癌细胞自噬与凋亡的作用及机制研究[J]. 中国医师杂志,2019,21(6):866-871.

[19] 陶仕英,牛建昭,王继峰,等. β -谷甾醇对 T47D 细胞增殖和细胞周期的影响及作用机制探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2015,17(2):362-366.

[20] Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, et al. Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in TP53[J]. Int J Cancer, 2017, 141(4):750-756.

[21] Warren RS, Atreya CE, Niedwiecki D, et al. Association of TP53 mutational status and gender with survival after adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(20):5777-5787.

[22] Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort[J]. Cancer, 2016, 122(23):3673-3681.

[23] Zerdoumi Y, Lanos R, Raad S, et al. Germline TP53 mutations result into a constitutive defect of p53 DNA binding and transcriptional response to DNA damage[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(14):2812.

[24] 胡香萍,刘贤明. 血清 IL-6、IL-8、IL-10 与 TNF- α 在乳腺癌发生、转移及预后中的作用与临床意义[J]. 中国妇幼保健,2018,33

(23):5375-5378.

[25] Korkaya H, Kim GI, Davis A, et al. Activation of an IL6 Inflammatory Loop Mediates Trastuzumab Resistance in HER2+ Breast Cancer by Expanding the Cancer Stem Cell Population [J]. Mol Cell, 2012, 47(4):570-584.

[26] Feldker N, Ferrazzi F, Schuhwerk H, et al. Genome-wide cooperation of EMT transcription factor ZEB1 with YAP and AP-1 in breast cancer[J]. EMBO J, 2020, 39(17):e103209.

[27] Atsaves V, Leventaki V, Rassidakis GZ, et al. AP-1 Transcription

Factors as Regulators of Immune Responses in Cancer[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(7):1037.

[28] Akbari E, Spychalski GB, Rangharajan KK, et al. Competing Fluid Forces Control Endothelial Sprouting in a 3-D Microfluidic Vessel Bifurcation Model[J]. Micromachines (Basel), 2019, 10(7):451.

[29] Costa RLB, Han HS, Gradishar WJ. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(3):397-406.

(收稿日期:2021-01-28)

(上接第 907 页)

临床研究结果发现,24 周的早期病毒学应答(HBV DNA 转阴)是 CHB 抗病毒治疗效果的重要参考指标^[16-17]。本研究结果显示,恩替卡韦仿制药 24 周的 CVR 与原研药的差异无统计学意义($P>0.05$),通过基线数据校正后仍发现两者均可达到相似的早期病毒学应答。此外,两者在 24 周的 HBeAg 血清学转换率(包括 HBeAg 清除伴或不伴 HBeAg/HBeAb 血清学转换)也无差异。上述结果表明在真实世界中,恩替卡韦仿制药早期的抗病毒疗效不劣于原研药。

恩替卡韦安全性评价主要依赖于主动的或被动的不良反应报告。本研究中的研究对象为门诊患者,不良反应报告难以获得,故以客观实验室检查指标进行安全性评价。核苷酸类似物相关不良反应主要包括肾功能损伤、低磷性骨病、肌损伤、乳酸酸中毒和周围神经病等^[18]。恩替卡韦可引起肌损伤、血小板减少及血肌酐升高等不良反应^[19-20],故本研究纳入的客观指标为血肌酐、血肌酐升高率、血小板减少率及血肌酐升高率与原研药的差异均无统计学意义($P>0.05$),该结果可在一定程度上反映恩替卡韦仿制药的安全性不劣于原研药。

综上所述,在真实世界中,恩替卡韦仿制药早期抗病毒疗效和安全性与原研药相似。但是,本研究为多中心、回顾性研究,失访患者较多,门诊患者可采集到的信息有限,随访周期较短,需要进一步的深入研究。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 2020 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2021-03-12) [2021-06-01]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202103/f1a448b7df7d4760976fea6d55834966.shtml>.

[2] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(2):137-149.

[3] 单姗,贾继东. 我国乙型肝炎防治成就及机遇和挑战 [J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(1):5-8.

[4] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12):2648-2669.

[5] 战旗,葛继芸,黄玉凤. “4+7”带量采购政策下的恩替卡韦应用情况调查 [J]. 药学服务与研究, 2021, 21(2):152-155.

[6] Tang M, He J, Chen M, et al. “4+7” city drug volume-based purch-

asing and using pilot program in China and its impact [J]. Drug Discov Ther, 2019, 13(6):365-369.

[7] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版) [J]. 中国肝脏病杂志:电子版, 2015, 7(3):1-18.

[8] 丁红,于浩,赵杨,等. 多中心临床试验中实验室数据的定性分析方法 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(8):955-957.

[9] 恩替卡韦临床应用专家委员会. 恩替卡韦临床应用专家共识: 2015 年更新 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1):32-39.

[10] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(2):457-467. e21.

[11] Abreu RM, Bassit LC, Tao S, et al. Long-term virological and adherence outcomes to antiviral treatment in a 4-year cohort chronic HBV study [J]. Antivir Ther, 2019, 24(8):567-579.

[12] 曹叶群. 500 例慢性病患者服药依从性影响因素分析 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(8):106-107.

[13] 曾俊芬,宋金春. 仿制药质量和疗效一致性评价思考 [J]. 医药导报, 2019, 38(7):884-887.

[14] 徐京杭,于岩岩,斯崇文,等. 马来酸恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲、双模拟对照、多中心临床研究 96 周结果 [J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(10):594-600.

[15] Kim DY, WKim JH, Tak WY, et al. Baracle® vs Baraclude® for 48 weeks in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B: a comparison of efficacy and safety [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11:3145-3152.

[16] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. Hepatology, 2018, 67(4):1560-1599.

[17] Woo HY, Park JY, Bae SH, et al. Entecavir+tenofovir vs. lamivudine/telbivudine+adeфовir in chronic hepatitis B patients with prior suboptimal response [J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(3):352-363.

[18] 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家委员会. 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家共识 [J]. 中国肝脏病杂志:电子版, 2016, 8(3):10-14.

[19] 曹迪. 恩替卡韦致不良反应文献分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(4):285-290.

[20] 张青,张颀,王培,等. 长期恩替卡韦治疗对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7):1491-1495.

(收稿日期:2021-06-10)