

基于网络药理学和分子对接探讨抗癆解毒合剂改善非小细胞肺癌化疗相关性肠炎的作用机制

肖航^{1*}, 张钰芹², 徐磊¹

¹ 江西中医药大学附属医院 江西南昌

² 江西水利电力大学附属医院 江西南昌

【摘要】目的 运用网络药理学及分子对接技术探讨抗癆解毒合剂改善非小细胞肺癌化疗相关性肠炎的作用机制。**方法** 通过 TCMSP 2.3 平台获取抗癆解毒合剂药物有效成分, 未检索到的药物通过 HERB 2.0 获取其成分并在 SwissTargetPrediction 2019 数据库预测靶点, 再通过 UniProt 平台校正并筛选出“homo sapiens”的药物靶点。通过 Disgenet、GeneCards、OMIM、PharmGkb、Therapeutic Target Database 数据库获取疾病相关靶点, 再通过 Cytoscape 3.10.4 构建抗癆解毒合剂的药物活性成分-靶点网络, 筛选出核心靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析, 最后进行分子对接。**结果** 抗癆解毒合剂有效成分共 262 个, 成分活性靶点 1121 个, 相关疾病靶点 166 个, 活性成分与疾病交集靶点 54 个。抗癆解毒合剂主要活性成分为槲皮素、木犀草素、芦丁、表儿茶素, 其主要作用于 BCL2、IL-1 β 、IL-10、EGFR、TNF、IL-6、PTGS2 等核心靶点, 靶点多富集于 PI3K-Akt、MicroRNAs、EGFR、HIF-1、p53 等通路。分子对接显示活性成分与核心靶点结合力良好。**结论** 抗癆解毒合剂可通过多靶点、多通路调控肿瘤细胞凋亡治疗非小细胞肺癌, 同时还可以抑制炎症、促进组织修复及维持肠道环境稳态等实现改善非小细胞肺癌化疗相关性肠炎。

【关键词】 抗癆解毒合剂; 非小细胞肺癌; 化疗相关性肠炎; 网络药理学

【基金项目】 江西省中医药管理局科技计划 (2024A0013)

【收稿日期】 2026 年 5 月 6 日 **【出刊日期】** 2026 年 6 月 8 日 **【DOI】** 10.12208/j.ircm.20260024

Exploring the mechanism of Action of Kanglao Jiedu admixture in ameliorating chemotherapy-associated intestinal mucositis in non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking

Hang Xiao^{1*}, Yuqin Zhang², Lei Xu¹

¹ Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi

² Jiangxi University of Water Resources and Electric Power School Hospital, Nanchang, Jiangxi

【Abstract】Objective Using network pharmacology and molecular docking technology to explore the mechanism of Kanglao Jiedu admixture in improving chemotherapy-associated intestinal mucositis in non-small cell lung cancer. **Methods** Obtain the active ingredients of Kanglao Jiedu admixture through the TCMSP 2.3 platform; for drugs not retrieved, obtain their components via HERB 2.0 and predict targets in the SwissTargetPrediction 2019 database, then correct and filter the drug targets for “Homo sapiens” using the UniProt platform. Disease-related targets were obtained from the Disgenet, GeneCards, OMIM, PharmGkb, and Therapeutic Target Database. Then, the active ingredient-target network of Kanglao Jiedu admixture was constructed using Cytoscape 3.10.4, and core targets were screened for GO and KEGG enrichment analysis, followed by molecular docking. **Results** Kanglao Jiedu admixture contains 262 active compounds, with 1,121 targets for these compounds, 166 disease-related targets, and 54 intersections between active compounds and disease targets. The main active components of Kanglao Jiedu admixture are quercetin, luteolin, rutin, and epicatechin. They primarily act on core targets such as BCL2, IL-1 β , IL-

*通讯作者: 肖航 (1996-) 男, 硕士, 研究方向: 中医肺系疾病研究。

10, EGFR, TNF, IL-6, and PTGS2. These targets are mainly enriched in pathways including PI3K-Akt, MicroRNAs, EGFR, HIF-1, and p53. Molecular docking shows that the active components have good binding affinity with the core targets. **Conclusion** Kanglao Jiedu admixture can treat non-small cell lung cancer by regulating tumor cell apoptosis through multiple targets and pathways, while also alleviating chemotherapy-associated intestinal mucositis in non-small cell lung cancer patients by suppressing inflammation, promoting tissue repair, and maintaining intestinal homeostasis.

【Keywords】 Kanglao Jiedu admixture; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy-associated intestinal mucositis; Network pharmacology

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 早期症状隐匿且缺乏特异性, 多以咳嗽常见, 据统计确诊时 75% 患者已发展为晚期, 失去手术机会, 其发病率与死亡率在恶性肿瘤中位居前列^[1]。随着现代医学基因技术的发展, NSCLC 新增靶向及免疫治疗手段^[2], 但容易出现靶向耐药^[3]及免疫逃逸^[4], 仅 20% 的 NSCLC 患者显著缓解和临床获益^[5]。然而, 铂类药物化疗仍然是治疗 NSCLC 的主要手段, 其常会导致肠道菌群紊乱、化疗相关性肠炎 (chemotherapy-associated intestinal mucositis, CAIM) 等毒副作用^[6]。

抗癆解毒合剂为国医大师洪广祥教授经验方, 其由参苓白术散加味而来, 最初联合抗癆药治疗肺结核, 意在增效减毒, 抗癆药副作用常表现为腹泻、腹痛、纳差等, 与损伤脾胃致脾虚相关, 参苓白术散则健脾渗湿止泻, 并在此基础上加“绿豆、土茯苓、紫苏叶”且与甘草解抗癆药之毒性, 加“神曲、生山楂、炒麦芽”消食健脾和胃以补后天之本^[7]。经过长期临床实践发现 NSCLC 化疗后患者常见纳差、乏力、腹胀、腹泻等, 病机为“脾肺虚弱, 气阴两虚”, 依据异病同治原则, 抗癆解毒合剂用于 NSCLC 化疗的胃肠道不良反应取得较好的疗效^[8], 但其作用机制尚不明确, 本文运用网络药理学方法探究其活性成分、作用靶点及相关通路, 探讨该中药复方改善 CAIM 的作用机制, 为进一步研究与临床应用提供参考。

1 材料与研究方法

1.1 活性成分筛选与靶点获取

2026 年通过访问中药系统药理学数据库与分析平台 2.3 版本 (TCMSP 2.3) 获取党参、茯苓、白术、山药、白扁豆、薏苡仁、砂仁、桔梗、绿豆、土茯苓、紫苏、甘草的有效活性成分, 并设置“口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ ”、“类药性 (DL) ≥ 0.18 ”获取相

应靶点。另外, 莲子、神曲、炒麦芽、山楂未被 TCMSP 2.3 收录, 然而通过 HERB 2.0 获取其成分并在 SwissTargetPrediction 2019 数据库预测靶点, 设置 Probability > 0 , 再通过 UniProt 平台校正并筛选出“homo sapiens”的药物靶点。

1.2 疾病靶点及交集靶点获取

以“Chemotherapy-associated intestinal mucositis、chemotherapy-induced mucositis、intestinal mucositis、gastrointestinal toxicity、chemotherapy-associated diarrhea”为关键词, 分别在 Disgenet、GeneCards、OMIM、PharmGkb、Therapeutic Target Database 数据库中检索, 所有数据利用软件 Excel 汇总去重合并后得到疾病靶点, 再将药物活性成分靶点与疾病靶点取交集, 获得交集靶点。

1.3 构建网络调控图

导入上述已获得数据于 Cytoscape 3.10.4 软件并构建抗癆解毒合剂的药物活性成分-靶点网络图。

1.4 筛选核心靶点

将药物活性成分与疾病的交集靶点导入 STRING 12.0 平台, 以“homo sapiens”为筛选条件, 置信度 > 0.7 并去除无连接的节点后得到蛋白互作网络, 保存为 TSV 格式并导入 Cytoscape 3.10.4 软件, 然后用插件 CytoNCA 得出连接度值的中位数, 通过两次筛选中位数, 筛选出度中心性 (DC)、介度中心性 (BC)、紧密中心性 (CC) 均大于第二次中位数的靶点作为抗癆解毒合剂改善 CAIM 的核心靶点。

1.5 交集靶点富集分析

交集靶点进行基因本体 (GO)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 设定阈值 $P < 0.05$, 得到抗癆解毒合剂改善 CAIM 相关信号通路。

1.6 分子对接

主要活性成分通过 RCSB PDB 平台转换成蛋白

结构并去除水分子及无关小分子, 以最低的结合能与核心靶点进行分子对接, 再予 PyMOL 3.1.8 优化, 同时予 AutoDock Vina 1.2.5 计算, 以最低结合能分子对接, 结果再用 PyMOL 3.1.8 软件进行绘图处理输出分子对接结合模式图。

2 研究结果

2.1 抗癆解毒合剂活性成分与靶点

抗癆解毒合剂共 16 味药, 去重后筛选出活性成分 262 个、1121 个药物成分活性靶点。

2.2 CAIM 靶点及交集靶点

检索到 CAIM 相关靶点共 166 个, 再将药物活性成分靶点和疾病靶点取交集得到 54 个靶点, 具体数据如图 1。

2.3 抗癆解毒合剂药物活性成分-靶点网络图

抗癆解毒合剂的药物活性成分-靶点网络图见图 2, 其中疾病靶点数量 166 个, 网络边数量 787 个, 分子节点数量 227 个, 基因节点数量 53 个。根据 Degree 值筛选活性成分槲皮素、木犀草素、芦丁、表儿茶素, 可能在药物活性成分中起到核心作用。

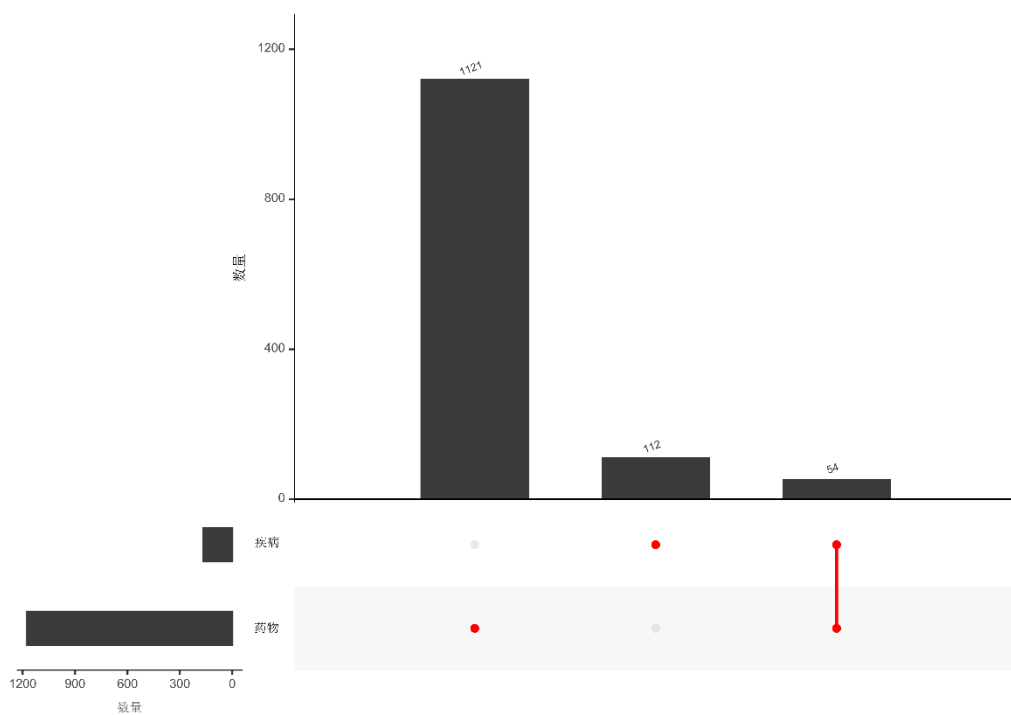


图 1 药物靶点-疾病靶点-交集靶点图

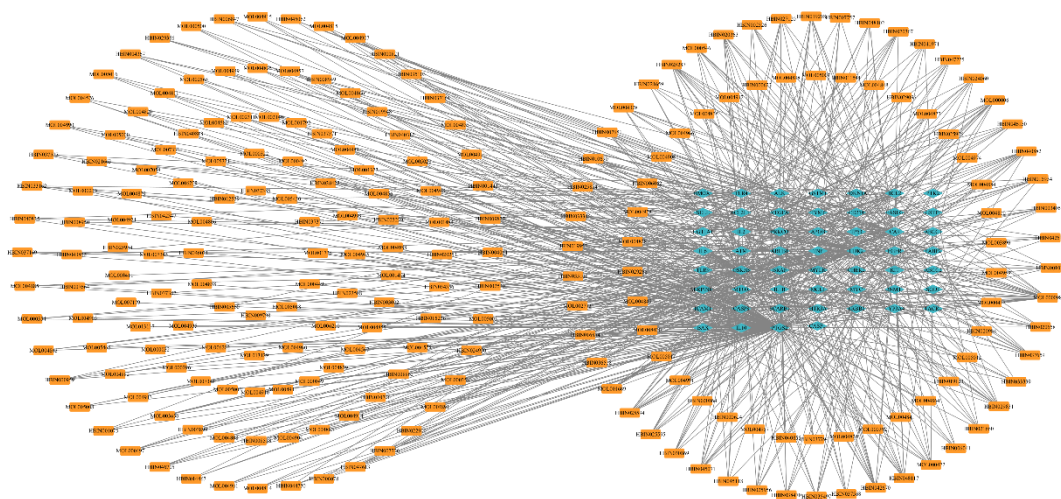


图 2 药物活性成分-靶点网络图

2.4 核心靶点

筛选得到核心靶点 45 个, 根据 Degree 值, 筛选出核心靶点 B 细胞淋巴瘤-2 (BCL2)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白介素-10 (IL-10)、表皮生长因子受体 (EGFR)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (IL-6)、环氧合酶-2 (PTGS2) 可能对抗癆解毒合剂改善 CAIM 起到了关键作用。

2.5 GO、KEGG 富集分析

GO 功能富集分析得到 1004 个条目, 其中生物过程 (BP) 966 个, 主要涉及凋亡、免疫应答、细胞增殖等; 细胞组分 (CC) 7 个, 主要涉及细胞器外

膜、线粒体外膜、细菌外膜、质膜的外侧、基底侧质膜、基底质膜、膜筏、膜微域、小窝、早期内体等; 分子功能 (MF) 31 个, 主要涉及配体-受体识别、激酶催化与调控、药物或毒素外排转运、蛋白水解与泛素化调控等。校正 p 值后选出 BP、CC、MF 的结果绘制条形图, 见图 3。

KEGG 富集得到 120 条信息以校正后的 p 值并制作成气泡图, 见图 4, 根据结果可能抗癆解毒合剂改善 NSCLC 的 CAIM 可能与 PI3K-Akt、MicroRNAs、EGFR、HIF-1、p53 等通路有关。

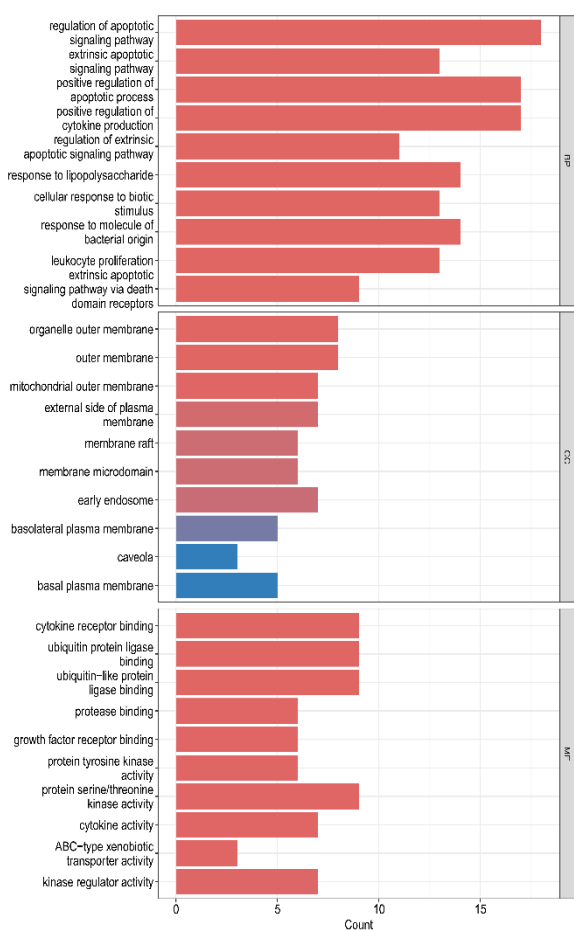


图 3 GO 富集分析条形图

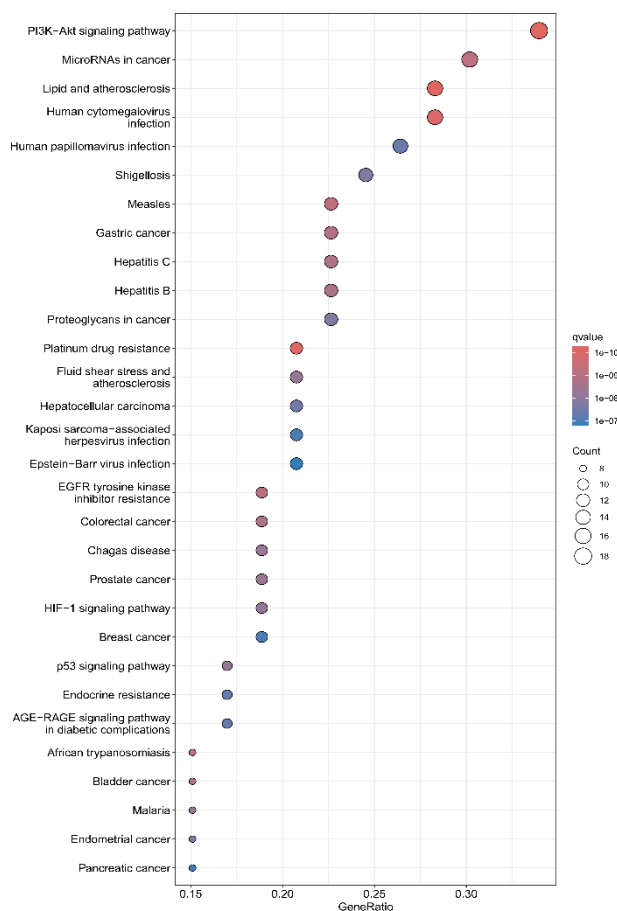


图 4 KEGG 富集分析气泡图

2.6 分子对接

选取核心靶点与主要活性成分槲皮素、木犀草素、芦丁、表儿茶素进行分子对接, 结合能数值越小代表结合能越高、结合力越强, 结果显示活性成分与核心靶点结合力均良好, 见图 5。将分子对接结果进行可视化, 具体见图 6。

3 讨论

临床研究^[8]显示抗癆解毒合剂能有效改善 NSCLC 化疗后相关症状, 具有增效减毒的作用。本研究“药物活性成分-靶点网络图”分析出槲皮素、木犀草素、芦丁、表儿茶素等可能在抗癆解毒合剂的药物活性成分中起到关键作用, 通过活性成分与疾病的

交集靶点筛选出 BCL2、IL-1 β 、IL-10、EGFR、TNF、IL-6、PTGS2 等核心靶点, 并且 KEGG 富集分析显

示抗癆解毒合剂改善 NSCLC 的 CAIM 可能与 PI3K-Akt、MicroRNAs、EGFR、HIF-1、p53 等通路有关。

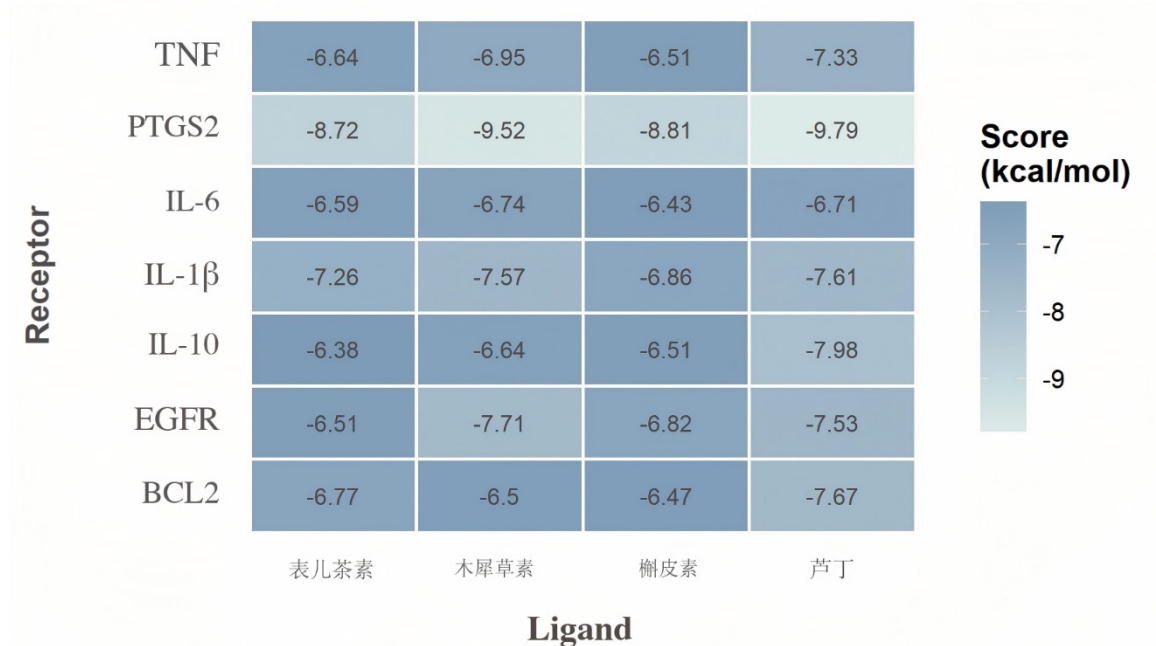


图 5 核心靶点与主要活性成分对接热图

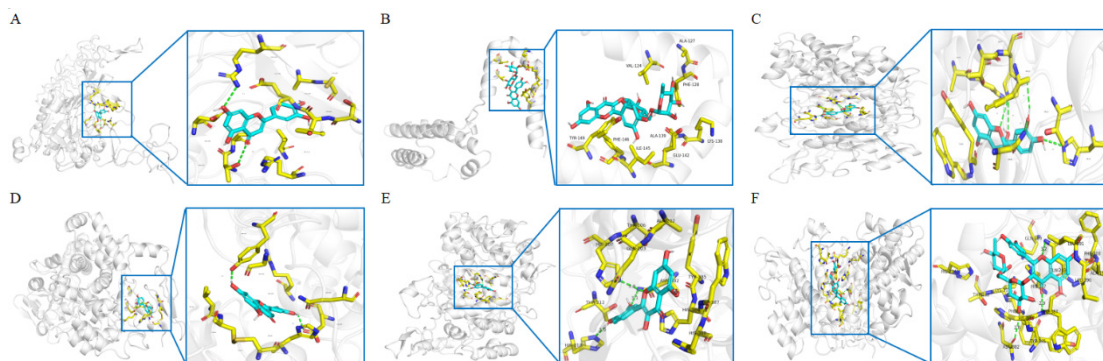


图 6 分子对接可视化图

注: A. EGFR 与木犀草素, B. IL-10 与芦丁, C. PTGS2 与表儿茶素, D. PTGS2 与木犀草素, E. PTGS2 与槲皮素, F. PTGS2 与芦丁。

槲皮素与木犀草素可通过下调抗凋亡蛋白 BCL2 的表达及上调促凋亡蛋白 Bax 的表达而打破两者间的平衡, 激活 caspase 级联反应, 最终诱导肿瘤细胞凋亡而起到抗肿瘤的作用^[9,10], 而 BCL2 的下调可能与抑制 PI3K-Akt/MDM2/p53 通路有关^[11], 调控 BCL2/Bax 级联反应可能与 EGFR 途径有关^[12]。槲皮素、芦丁及木犀草素还能抑制 IL-1 β 、TNF 和 IL-6 等关键促炎细胞因子而起到抑制肠道炎症的作用^[13-15], 他们还能激活 Tregs 上调抗炎因子 IL-10 而维持肠道免疫稳态^[16]。木犀草素可通过调控 HIF-1 α 抑制 M1 型巨噬细胞极化, 上调 IL-10 促进向 M2 型

巨噬细胞极化而加速组织修复炎症消退^[17]。此外, 槲皮素具有强大的抗氧化能力, 减少化疗所致氧化应激对肠道组织的损伤^[18]。

PTGS2 是前列腺素合成的关键酶, 其高表达与炎症和疼痛密切相关, 在 CAIM 中 PTGS2 的上调加剧了炎症和不适, 相关药物活性成分通过 PI3K-Akt 通路抑制 PTGS2 表达从而发挥镇痛和抗炎效果^[11]。化疗药物会过度激活肠道中的 EGFR/PI3K-Akt 通路, 导致细胞异常增殖和凋亡抑制而加重损伤, 木犀草素等活性成分可抑制该通路而维持肠道上皮细胞的稳态。

表儿茶素可能通过维持 BCL2/Bax 比例抑制线粒体凋亡途径, 从而减轻肠道上皮的过度凋亡而缓解恶心、腹泻等消化道不良反应, 其还可能通过抑制 IL-1 β 和 IL-6 的生成而阻断相关炎症信号通路起到抑制肠道炎症的作用。

综上, 抗癆解毒合剂改善 NSCLC 及 CAIM 主要通过多靶点、多通路共同发挥作用, 对于 NSCLC 的作用可能通过 PI3K-Akt/MDM2/p53 通路来调控肿瘤细胞凋亡; 对于 CAIM 其可能通过促进 M2 型巨噬细胞极化而加速组织修复炎症消退, 同时可能通过调控 PI3K-Akt 通路抑制 PTGS2 表达而抗炎镇痛的效果, 还可能通过抑制 EGFR/PI3K-Akt 通路的表达而维持肠道上皮细胞的稳态而达到改善 CAIM 的作用。

参考文献

- [1] 刘天伟, 冯凯, 任瑞华, 等. 程序性细胞死亡配体 1、泛免疫炎症值、血小板与淋巴细胞比值和肠道菌群构成与晚期非小细胞肺癌化疗联合免疫治疗获益及毒副反应的关系[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024,10(03):148-153.
- [2] 王婷, 操乐杰, 夏淮玲, 等. 免疫检查点抑制剂治疗晚期 NSCLC 的临床价值[J]. 临床肺科杂志, 2021,26(04):556-562.
- [3] Zheng R S, Chen R, Han B F, et al. [Cancer incidence and mortality in China, 2022][J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024,46(3):221-231.
- [4] Kaur J, Elms J, Munn A L, et al. Immunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC), as a stand-alone and in combination therapy[J]. Critical reviews in oncology/hematology, 2021,164:103417.
- [5] Sui H, Ma N, Wang Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies[J]. Journal of immunology research, 2018,2018:6984948.
- [6] 闫相涛, 王慧娟, 李鹏, 等. 免疫治疗后进展的晚期非小细胞肺癌二线继续免疫治疗联合化疗的回顾性分析[J]. 肿瘤学杂志, 2021,27(03):186-190.
- [7] 柯诗文, 徐磊, 李少峰, 等. 国医大师洪广祥诊治肺结核经验[J]. 中华中医药杂志, 2021,36(02):810-812.
- [8] 马浩然, 王清, 喻强强, 等. 抗癆解毒合剂加減联合常规 NSCLC 化疗方案治疗肺脾气虚型非小细胞肺癌的临床观察[J]. 江西中医药, 2024,55(04):54-56.
- [9] Alam S, Mohammad T, Padder R A, et al. Thymoquinone and quercetin induce enhanced apoptosis in non-small cell lung cancer in combination through the Bax/Bcl2 cascade[J]. Journal of cellular biochemistry, 2022,123(2):259-274.
- [10] Liu S, Luo L, Zuo F, et al. Immunosuppression and apoptosis activation mediated by p53-Bcl2/Bax signaling pathway -The potential mechanism of goldfish (*Carassius auratus* Linnaeus) gill disease caused by *Myxobolus ampullicapsulatus*[J]. Frontiers in immunology, 2022,13:998975.
- [11] Zhang J, Li C, Li W, et al. Mechanism of luteolin against non-small-cell lung cancer: a study based on network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics simulation, and in vitro experiments[J]. Frontiers in oncology, 2024,14:1471109.
- [12] Alam M, Alam S, Shamsi A, et al. Bax/Bcl-2 Cascade Is Regulated by the EGFR Pathway: Therapeutic Targeting of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Frontiers in oncology, 2022,12:869672.
- [13] Yu F, Wang G, Chen X, et al. Luteolin alleviates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuron injury by regulating NLRP3/IL-1 β signaling[J]. Open medicine (Warsaw, Poland), 2025,20(1):20251198.
- [14] Alqahtani S A, Alshehri H H, Ashour H, et al. Quercetin Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Association with the Inhibition of Hepatic IL-1 β /iNOS and IL-1 β /CD45 Axes of Inflammation and Fibrosis Accompanied by Reduced Endogenous Metabolites and Apoptosis[J]. Metabolites, 2026,16(4):284.
- [15] 袁红, 周慧霞, 兰秋艳, 等. 芦丁对脂多糖诱导急性肺损伤小鼠的作用及机制[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(09):1011-1014.
- [16] Zhang Z T, Zhang D Y, Xie K, et al. Luteolin activates Tregs to promote IL-10 expression and alleviating caspase-11-dependent pyroptosis in sepsis-induced lung injury[J].

International immunopharmacology, 2021,99:107914.

[17] 张步春, 张甜甜, 项楚涵, 等. 木犀草素通过 HIF-1 α 抑制糖酵解调控 M1 型巨噬细胞极化[J]. 中国药理学通报, 2023,39(02):244-251.

[18] Saleem A, Saleem M, Akhtar M F, et al. Polystichum braunii extracts inhibit Complete Freund's adjuvant-induced arthritis via upregulation of I- κ B, IL-4, and IL-10, downregulation of COX-2, PGE2, IL-1 β , IL-6, NF- κ B, and TNF- α , and subsiding oxidative stress[J]. Inflammopharmacology, 2020,28(6):1633-1648.

[19] Ren Y, Sun-Waterhouse D, Ouyang F, et al. Apple phenolic extracts ameliorate lead-induced cognitive impairment and depression- and anxiety-like behavior in mice by abating oxidative stress, inflammation and apoptosis via the miR-22-3p/SIRT1 axis[J]. Food & function, 2022,13(5):2647-2661.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS