【基础研究】

苦参对急性髓系白血病的潜在作用机制探究

毛启远[1]，刘兰椿[2]，蔡瑞娟[1]，原苏芮[1]，周慧灵[3]，匡昱林[4]，李道睿[1]，林洪生[1]*

（1. 中国中医科学院广安门医院肿瘤科，北京 100053；2. 中国中医科学院广安门医院心血管科，北京 100053；
3. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤科，上海 200437；4. 湖南中医药大学研究生院，湖南长沙 410208）

摘要：目的 通过网络药理学方法探究苦参对急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）的潜在作用机制。**方法** 检索中药系统药理学数据库与分析平台，筛选出苦参有效活性成分及对应靶点，采用 GeneCards 数据库获得 AML 作用靶点，得到药物与疾病的交集靶点。利用 Cytoscape3.7.2 软件构建药物有效活性成分 - 靶点 - 疾病交互网络图。借助 STRING 数据库进行蛋白 - 蛋白相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络构建，并用 R 软件进行分析，随后通过 Cytoscape3.7.2 软件绘制网络图，对交集靶点进行基因本体论生物学过程（gene ontology biological process，GO-BP）功能富集分析及京都基因和基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析。**结果** 共筛选匹配出苦参有效活性成分 45 个，涉及靶点 99 个，AML 相关靶点 1 549 个，药物与疾病交集靶点 64 个，涉及有效成分 22 个。共筛选出 62 个 PPI 核心基因，GO 功能富集分析显示靶点主要参与泛素样蛋白连接酶降解、活性半胱氨酸型内肽酶参与的凋亡过程、激活转录因子结合、核激素受体结合等生物过程。KEGG 通路富集显示苦参主要参与了肿瘤的蛋白聚糖形成、磷脂酰肌醇 -3- 激酶 /Akt 激酶、肿瘤坏死因子及人体抑癌基因 *p53* 等信号通路。**结论** 苦参治疗 AML 具有多成分、多靶点、多通路的作用特点，为进一步探究中医药对 AML 的治疗作用及相关机制提供参考。

关键词：网络药理学；苦参；急性髓系白血病

中图分类号：R932；R733.71；R285.6；R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）05-0514-09

DOI：10.13683/j.wph.2022.05.006

Potential mechanism of *Sophora flavescens* against acute myeloid leukemia

MAO Qiyuan[1], LIU Lanchun[2], CAI Ruijuan[1], YUAN Surui[1], ZHOU Huiling[3], KUANG Yulin[4], LI Daorui[1], LIN Hongsheng[1]*

（*1. Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Department of Cardiovascular, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 3. Department of Oncology, Yueyang Hospital Integrated of Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 4. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the potential mechanism of active components of *Sophora flavescens* in acute myeloid leukemia（AML）based on network pharmacology. ***Methods*** We searched Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, and the effective active components and corresponding targets of *Sophora flavescens* were screened. The AML action targets were obtained by GeneCards database, and the intersection targets of drugs and diseases were obtained. Cytoscape3.7.2 software was used to construct the interaction network diagram of drug effective active components, targets and diseases. The protein-protein interaction（PPI）network is constructed with the help of STRING database, analyzed with R software, and then the network diagram is drawn with Cytoscape3.7.2 software, gene ontology biological process（GO-BP）functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and

收稿日期：2021-02-12；**修回日期：**2021-11-12

作者简介：毛启远，硕士研究生，研究方向：中西医结合肿瘤临床与基础。

通信作者：林洪生，主任医师，研究方向：中西医结合肿瘤临床与基础。

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82074405）；国家中医药管理局中医药行业科研专项（201307006）

genomes（KEGG）pathway enrichment analysis were performed on the intersection targets. ***Results*** A total of 45 active components of *Sophora flavescens* were screened and matched, including 99 targets, 1 549 AML related targets, 64 drug disease intersection targets and 22 active components. 62 PPI core genes were screened. GO-BP function enrichment analysis showed that the target was mainly involved in the degradation of ubiquitin protein ligase, the apoptosis process with cysteine endopeptidase activity, the binding of activating transcription factors, the binding of nuclear hormone receptors and other biological processes. KEGG pathway enrichment showed that *Sophora flavescens* was mainly involved in the formation of proteoglycan, phosphatidylinositol-3-kinase serine/Akt kinase, tumor necrosis factor and human tumor suppressor gene *p53* in cancer. It also provided a certain reference for exploring the multi-channel and multi-target mechanism of *Sophora flavescens* in the treatment of AML. ***Conclusion*** *Sophora flavescens* has the characteristics of multi-component, multi-target and multi-channel in the treatment of AML, which also provides a certain reference for further exploring the therapeutic effect and related mechanism of traditional Chinese medicine on AML.

Key words: network pharmacology; *Sophora flavescens*; acute myeloid leukemia

急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）是一种源于多能造血干细胞的恶性增殖性疾病，占成人急性白血病的 80%[1]，不接受治疗的患者平均生存期约 3 个月。目前，AML 临床治疗方案以化学治疗为主，大多数患者在诱导化学治疗过程中常出现恶心呕吐、食欲减退、骨髓抑制等不良反应，甚至并发菌血症、败血症等[2]，部分患者更因对疾病和治疗过程的恐惧心理而难以坚持化学治疗。

近年来研究显示，中医药可增强化学治疗药物敏感性及抗肿瘤效应，还可调节免疫、促进骨髓抑制恢复、减轻不良反应[3-6]。中西医结合疗法亦在 AML 治疗上取得了良好效果[7-8]，其中苦参（*Sophora flavescens*）制剂尤为突出[9-10]。苦参属于豆科槐属植物，研究显示其干燥根部具有抑制肿瘤细胞生长、转移及抑制肿瘤血管生成等作用[11]。苦参类中药制剂对 AML 的临床疗效显著，作用机制复杂，可能与促进白血病细胞凋亡、抑制侵袭、调节自噬等有关[11-12]，但目前由于此方面相关研究较少，具体作用机制尚未完全明确[13]。本课题组基于网络药理学研究方法，通过多层次网络构建，分析苦参活性成分、治疗靶点及与 AML 疾病靶点的关联，探究其潜在作用机理，为相关研究提供一定的科学依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 苦参的有效活性成分及靶点筛选

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）是国内较完善的中药成分靶点数据库，共收录中药约 505 味，有效成分约 12 144 个，对每个成分吸收、分布、代谢、排泄过程的药物动力学参数等进行了详细描述，包括口服生物利用度（oral bioavailability，OB）、类药性（drug-likeness，DL）、Caco-2 细胞渗透性、半衰期及脂水分布系数等。本研究通过检索 TCMSP 数据库，根据 OB ≥ 30%、DL ≥ 0.18 的条件筛选出苦参所有成分，获得有效活性成分（截至 2020 年 3 月）[14]。纳入“related targets”中相应靶点，并在 UniProt 数据库将预测出的靶点蛋白名称转换为基因名称，将基因身份标识号（identity document，ID）标准化。

1.2 AML 靶点、疾病药物交集靶点的获取

检索 GeneCard 数据库中 AML 相关的所有靶点，下载疾病基因文件，将苦参有效活性成分靶点与疾病进行映射，得到苦参靶点基因与 AML 相关靶点基因的交集基因，即苦参治疗 AML 的潜在靶点基因，并绘制韦恩图。

1.3 构建潜在活性成分 - 靶点 - 疾病网络图

将苦参治疗 AML 的靶点与 OB ≥ 30% 和 DL ≥ 0.18 筛选出的苦参活性成分映射，建立苦参治疗 AML 的靶基因与苦参活性成分的联系，创建包含“疾病 - 靶点”“药物 - 靶点”“药物 - 成分”及描述节点类型的文件，将两者导入 Cytoscape3.7.2 软件

绘制活性成分 - 靶点 - 疾病交互网络图。在网络图中，节点代表苦参活性成分、关键靶基因及 AML 疾病，边代表上述节点间的相互作用关系。

1.4 蛋白 - 蛋白相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络构建

将苦参的靶点蛋白导入 STRING 数据库，物种设为“Homo sapiens”进行检索，阈值设为“highest confidence ＝ 0.9”，其余参数保持默认设置不变，构建 PPI 网络，下载 PPI 关系图及 TSV 文件，并筛选前 20 位核心基因。

1.5 基因本体论（gene ontology，GO）和京都基因和基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析

在 R 软件（版本 3.6.1）安装 Bioconductor 软件包“org.Hs.eg.db”并运行，将苦参治疗 AML 的关键靶点转换成进入编号（entrez ID）。随后在 R 软件安装“群集分析器”及“疾病本体语义及其丰富性分析”包，根据已转换的 entrez ID，以 $P < 0.05$、$Q < 0.05$ 进行关键靶点 GO 与 KEGG 功能富集分析，并将结果以条形图和气泡图形式输出。对靶蛋白分别进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析，分析不同模块靶蛋白的生物学意义，从而分析苦参治疗 AML 的可能机制。

2 结果

2.1 苦参潜在活性成分及靶点的获取

在 TCMSP 数据库中检索中药苦参的所有有效成分，根据 OB ≥ 30% 和 DL ≥ 0.18 筛选出苦参活性成分 45 个。选择“related targets”获得苦参活性成分所对应的药物靶点 201 个。

2.2 AML 靶点、疾病药物交集靶点的获取

检索 GeneCards 数据库得到 AML 相关基因靶点 7 548 个，与苦参 201 个潜在靶点去重后进行映射，得到药物靶点 99 个，疾病靶点 1 549 个，匹配后最终得到交集靶点 64 个（红色 drug 与蓝色 disease 相交部分），见图 1。

2.3 苦参药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络图

将 64 个苦参治疗 AML 相关靶点分别与 45 个苦参活性成分进行映射，得到苦参与 AML 治疗靶点相关有效成分 22 个（表 1）。建立药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络，其中蓝色三角代表苦参的 22 个与靶点相关有效成分，黄色椭圆代表 64 个相关靶点（图 2）。图中苦参中 1 个潜在活性成分可对应多个靶点，1 个靶点也可与不同的活性成分相对应，AML 的多个靶点可对应苦参的不同潜在活性成分。

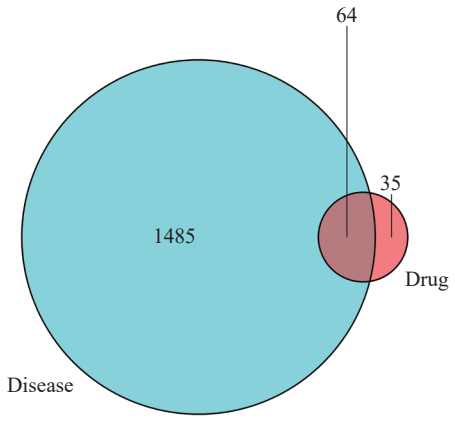


图 1 苦参治疗 AML 相关靶点韦恩图
Figure 1 Venn diagram of related targets of *Sophora flavescens* against AML

2.4 PPI 网络构建

将 64 个交集靶点导入 STRING 数据库获取相互作用关系网络，下载 PPI.tsv 文件，共得到 62 个基因的 PPI 网络。通过 R 语言软件计算，根据拓扑学指标 Degree 值大小，筛选出前 5 位的靶点基因分别为：胱天蛋白酶 3（caspase-3，CASP3），白介素 -6（interleukin，IL-6），表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR），血管内皮生长因子 A（vascular endothelial growth factor A，VEGFA），雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）（图 3）。

2.5 关键靶基因 GO 功能富集分析

通过关键靶基因，共富集 89 个生物学过程和功能，根据 P 值大小排序，选择前 20 个进行条形图展示（图 4）。苦参有效成分主要参与泛素样蛋白连接酶降解、泛素蛋白连接酶降解、活性半胱氨酸型内肽酶参与的凋亡过程、热休克蛋白 90 家族蛋白结

表 1　苦参治疗 AML 的活性成分、OB 及 DL

Table 1　Active components, OB and DL of *Sophora flavescens* in the treatment of AML

编号	药物成分		OB/%	DL
	英文名称	中文名称		
MOL001040	(2*R*)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	(2*R*)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基) 苯并吡喃-4-酮	42.36	0.21
MOL001484	inermine	高丽槐素/马卡因	75.18	0.54
MOL003542	8-isopentenyl-kaempferol	8-异戊烯基-山奈酚	38.04	0.39
MOL003627	sophocarpine	槐果碱	64.26	0.25
MOL003648	inermin	–	65.83	0.54
MOL003673	wighteone	怀特酮/5,7,4'三羟基-6-异戊烯基异黄酮	42.80	0.36
MOL003680	sophoridine	槐定碱	60.07	0.25
MOL000392	formononetin	刺芒柄花素	69.67	0.21
MOL004580	*cis*-dihydroquercetin	顺二氢槲皮素	66.44	0.27
MOL004941	(2*R*)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	(2*R*)-7-羟基-2-(4-羟基苯基) 苯并四氢吡喃-4-酮	71.12	0.18
MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one	橙皮素	47.74	0.27
MOL005944	matrine	苦参碱	63.77	0.25
MOL000006	luteolin	木犀草素	36.16	0.25
MOL006596	glyceollin	甘油醇	97.27	0.76
MOL003347	hyperforin	贯叶金丝桃素	44.03	0.60
MOL006604	(2*S*)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-5-methoxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chroman-4-one	(2*S*)-7-羟基-2-(4-羟基苯基)-5-甲氧基-8-(3-甲基丁-2-烯基) 苯并吡喃-4-酮	48.09	0.39
MOL006613	kushenin	苦参素/氧化苦参碱	47.62	0.38
MOL006620	kushenol J	苦参醇J	50.86	0.24
MOL006626	leachianone G	勒奇黄烷酮 G	60.97	0.40
MOL006630	norartocarpetin	–	54.93	0.24
MOL000456	phaseolin	菜豆蛋白	78.20	0.73
MOL000098	quercetin	槲皮素	46.43	0.28

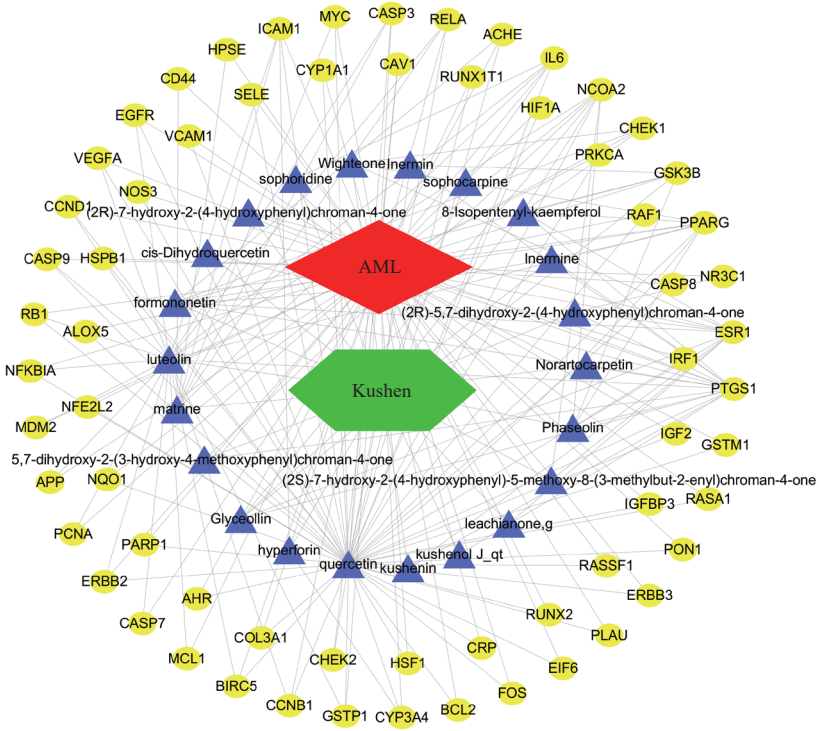


图 2　药物-成分-靶点-疾病网络

Figure 2　Network of drug-components-targets-disease

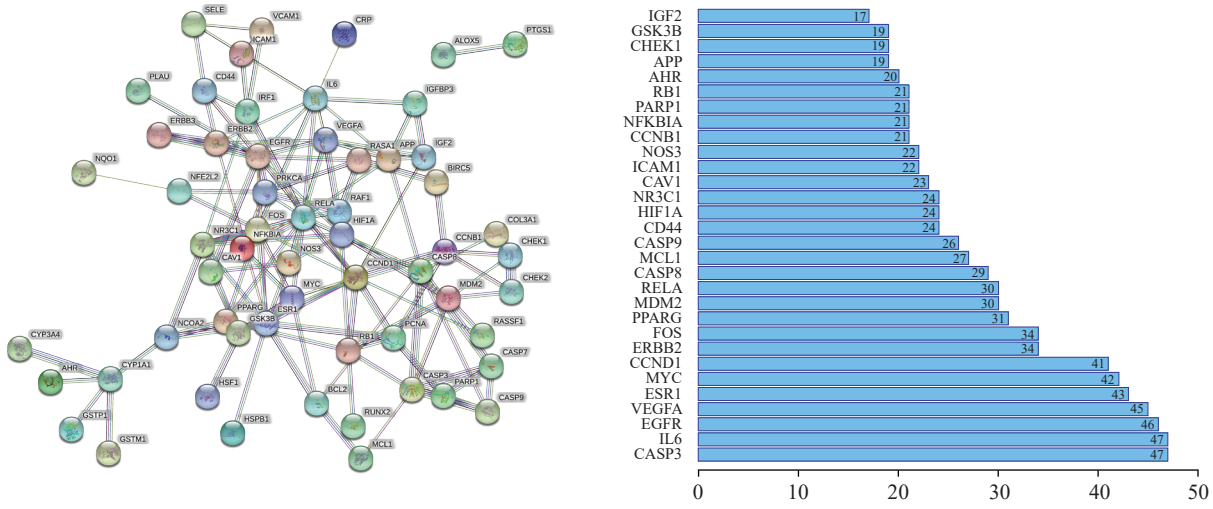


图 3　PPI 核心基因

Figure 3　Core gene of PPI

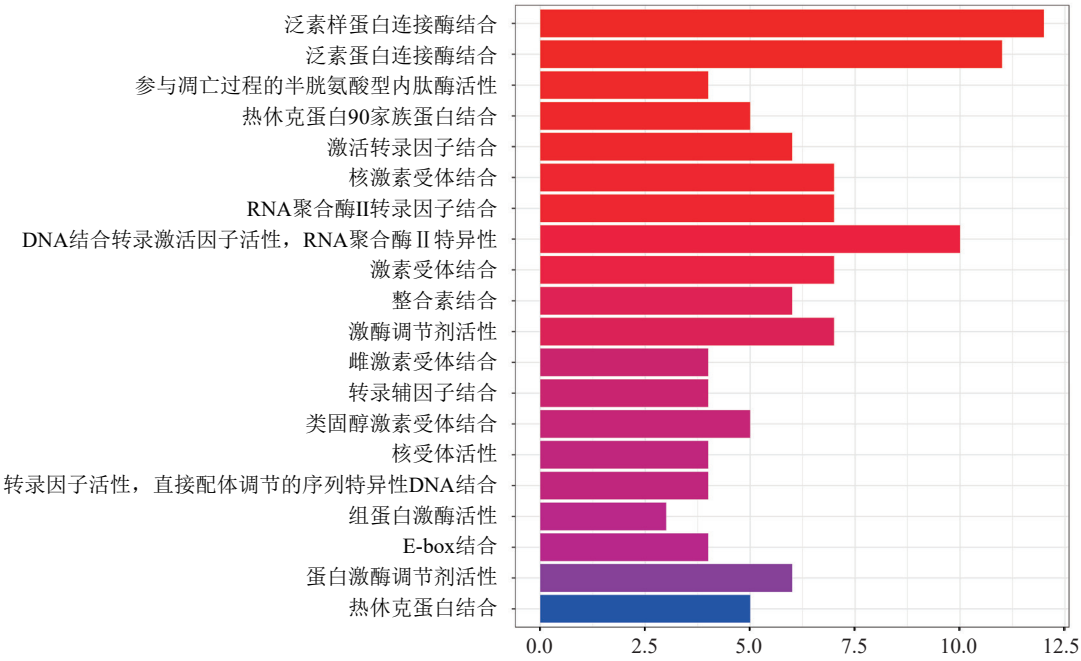


图 4　关键靶基因的 GO 功能富集

Figure 4　GO functional enrichment of key target gene

合、激活转录因子结合、核激素受体结合、RNA 聚合酶Ⅱ转录因子结合、DNA 结合转录激活因子活性，RNA 聚合酶Ⅱ特异性、激素受体结合、整联蛋白结合、蛋白激酶调节活性等生物过程。

2.6　关键靶基因 KEGG 功能富集

通过关键靶基因与 KEGG 进行映射，共富集 106 条通路，根据 *P* 值大小排序，选择前 20 个进行气泡图展示（图 5）。苦参有效成分主要参与癌

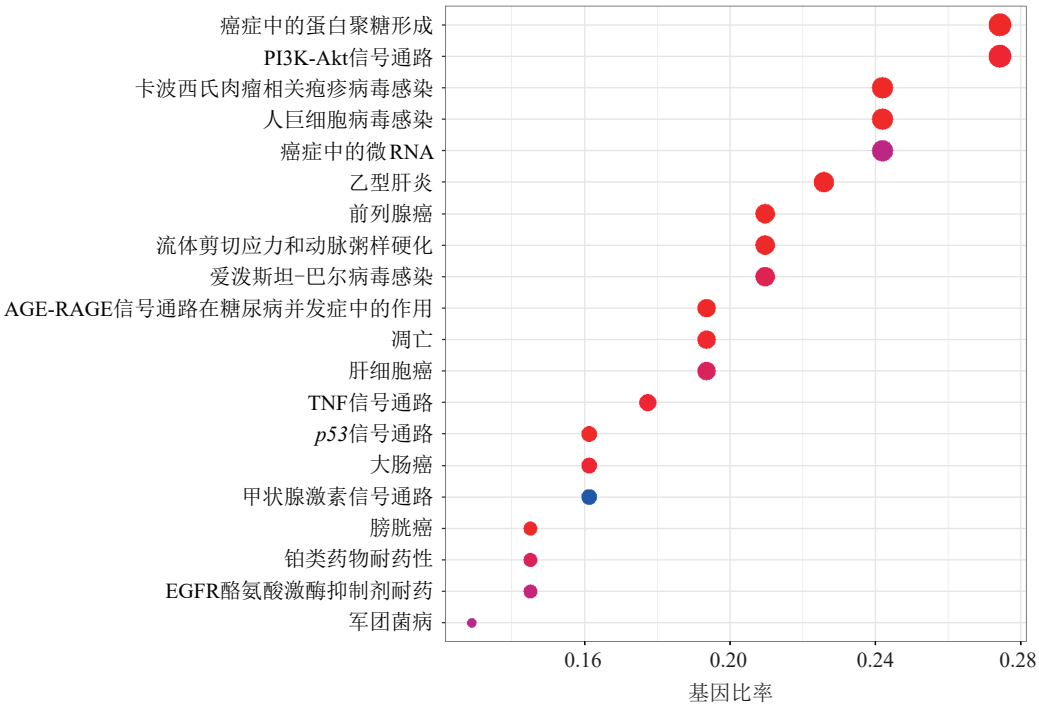


图 5　关键靶基因的 KEGG 功能富集

Figure 5　KEGG functional enrichment of key target gene

症的蛋白聚糖形成（proteoglycans in cancer）、磷脂酰肌醇-3-激酶/Akt 激酶（phosphatidylinositol-3-kinase/Akt kinase，PI3K-Akt）信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染（Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection）、人巨细胞病毒感染（human cytomegalovirus infection）、前列腺癌（prostate cancer）、凋亡（apoptosis）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、人体抑癌基因 *p53*、癌症微 RNA（microRNA，miRNA）等肿瘤相关信号通路。其中，细胞自噬相关的 PI3K-Akt 信号通路在 AML 治疗中起重要作用。

3　讨论

中医学无“白血病”一词，其可归为“急劳”“热劳”“血症”等范畴，病位在骨髓，属正虚、热毒、痰凝、血瘀互为因果的虚实夹杂之证，其治法以清热解毒、活血化瘀、化痰散结为主。中药苦参性寒味苦，有清热燥湿、利尿杀虫等功效[15]。

多项现代临床研究中，含苦参或其有效成分的中药、中成药制剂等均表现出有益 AML 治疗的效果。李自军等[16]发现复方苦参汤配合基础柔红霉素＋阿糖胞苷治疗 AML 的化学治疗方案较单纯化学治疗效果更佳，且患者造血功能恢复明显。黄方等[17]研究显示，苦参碱注射液联合阿糖胞苷＋阿克拉霉素＋粒细胞集落刺激因子的化学治疗方案可使患者血清 IL-2 升高、IL-10 降低，提高儿童免疫功能，安全性良好。

由山西振东制药股份有限公司研制生产的复方苦参注射液，主要含苦参、白土茯苓等中药，包含氧化苦参碱、氧化槐果碱及苦参碱等，具有散结止痛、凉血解毒、清热利湿的功效，可发挥抗炎、抗氧化、抗肿瘤作用。王晖等[9]研究显示，复方苦参注射液可有效降低 AML 患者化学治疗期间恶心呕吐的发生率，改善肝脏功能受损情况，缩短粒细胞缺乏及严重血小板降低的持续时间。李巍等[18]研究表明，对

AML 患者使用复方苦参注射液联合柔红霉素＋阿糖胞苷治疗 3 个月后，临床疗效与生活质量提高，不良反应发生率降低。张暖等[19]研究发现，复方苦参注射液联合阿糖胞苷＋阿克拉霉素＋粒细胞集落刺激因子的化学治疗方案可明显改善骨髓增生低下，提高对 AML 老年患者的疗效，并减轻不良反应，是安全、有效的联合治疗方案。

在本研究中，筛选出苦参治疗 AML 的主要活性成分，包括苦参碱、高丽槐素、甘油醇、槐果碱、菜豆蛋白、顺二氢槲皮素、刺芒柄花素、(2*R*)-7- 羟基 -2-(4- 羟基苯基）苯并四氢吡喃 -4- 酮等。其中苦参碱是目前研究较多的有效成分，其可抑制 AML 患者的人急性早幼粒细胞白血病细胞的增殖及侵袭，下调基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2，MMP2)、MMP9 的蛋白表达。Wu 等[20]还发现苦参碱诱导白血病细胞株人急性早幼粒细胞白血病细胞、AML 单核细胞、鼠白血病细胞及原代 AML 细胞凋亡及自噬、抑制细胞活力和集落形成，促进 CASP3 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的切割依赖性，上调自噬蛋白 LC3-II 水平，下调 Sequestosome(SQSTM)1/p62 水平，呈剂量依赖性，并证明其抑制 Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin，

mTOR) 及其下游底物 p70 核糖体蛋白 S6 激酶和 4E 结合蛋白 1 的磷酸化，导致自噬发生。Hao 等[21]也发现苦参碱以浓度依赖的方式降低磷酸化 (p)-PI3K、p-Akt 及 p-mTOR 的表达，诱导 AML 细胞凋亡。

研究表明，高丽槐素可对人胚胎肾细胞 293 和血管平滑肌细胞抑制增殖，促进凋亡，影响血管平滑肌细胞生长[22]。氧化槐果碱可上调 Bax 蛋白表达和 CASP3、CASP9 的蛋白水平，下调 B 淋巴细胞瘤 -2 基因蛋白水平，诱导胃癌细胞凋亡[23]。这些结果均与本研究中富集的功能及通路大致吻合，互为佐证说明苦参活性成分可诱导细胞凋亡、自噬，提示了其治疗 AML 的其他潜在成分。

构建的 PPI 网络显示，*CASP3*、*IL-6*、*EGFR*、*VEGFA*、*ESR1* 为苦参治疗 AML 的 PPI 核心基因的前五位。*CASP3* 基因编码的 CASP3 蛋白可通过切割 ULK1 调控细胞自噬，阻碍 *AML1-ETO* 融合基因诱导的 AML 的发生[24]。*IL-6* 基因编码的 IL-6 蛋白，其在 AML 患者中呈高表达，可能参与疾病的发生发展[25]。*EGFR* 基因编码蛋白的阳性表达率在 AML 患者中升高，与其血常规、病理特征均有关[26]。*VEGFA* 基因编码的 VEGF 蛋白，不仅参与实体瘤的发生发展，且与白血病的致病及预后存在相关性[27]。*ESR1* 基因编码的 ESRα、ESRβ 体现的激素依赖性与儿童急性淋巴细胞白血病的患病及治疗相关[28]。本研究提示，ESR 水平与 AML 治疗存在理论相关性。以上基因均属 AML 致病和苦参治疗的关键基因，为治疗靶点提供了新的思路。

GO 富集显示，苦参主要生物学功能集中在泛素样蛋白连接酶降解、活性半胱氨酸型内肽酶参与的凋亡过程、DNA 结合转录激活因子活性、RNA 聚合酶 II 特异性、激活转录因子结合、核激素受体结合等。泛素化参与调控了细胞自噬的多个阶段：一方面，许多自噬途径中的关键功能元件均需经过泛素化修饰，这些修饰在自噬的调节中起着重要作用；另一方面，在选择性自噬过程中，蛋白聚集体或损坏的细胞器等通过泛素化标记，被特异性识别成为细胞自噬的底物，最终在溶酶体中被降解[29]。而这些功能均需要基因的转录与表达，体现在通路中。

KEGG 通路富集显示，蛋白聚糖形成、PI3K-Akt、TNF、*p53* 等通路起着重要作用。蛋白聚糖种类极多，与细胞形成、增殖、转移密切相关。PI3K-Akt 信号通路在多种癌症中被激活。PI3K 是细胞内具有催化活性的信号蛋白，在细胞外细胞因子、药物、应激等多种因素的作用下被激活。一旦激活，磷脂酰肌醇 (4,5)- 二磷酸被磷酸化为磷脂酰肌醇 (3,4,5)- 三磷酸，并促进 Akt 激活，以调节多种细胞增殖相关基因和其他基因的表达，进而抑制细胞凋亡[19]。据报道，AML 患者较 AML 细胞中 Akt 信号过度激活的患者

预后更差，生存时间更短[30]。TNF-α 通过 TNF 通路可增加 AML 的侵袭性[31]，*p53* 突变或等位基因缺失是 AML 患者不良预后的独立危险因素[32]。

4 结论

综上所述，苦参治疗 AML 具有多成分、多靶点、多通路的作用特点。通过网络药理学分析的计算机模拟手段，可从理论上证明苦参的许多成分均在诱导白血病细胞凋亡、自噬等过程中发挥作用，但 *EGFR*、*VEGFA* 等关键基因表达及功能仍需更多研究验证，苦参部分活性成分与 AML 疾病相关通路的关系仍不明确，期待今后开展更进深入的研究。

参考文献：

[1] Lichtman MA, Kaushansky K, Kipps TJ, *et al*. Williams manual of hematology[M]. 6th Revised edition, New York: McGraw-Hill Publishing Co., 2011: 202-383.

[2] 袁景, 任汉云, 邱志祥, 等. 白消安联合增量氟达拉滨为主预处理方案进行异基因造血干细胞移植治疗MDS和MDS-AML的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(6): 475-479.

[3] 陈毅宁, 廖斌, 皇甫真萍, 等. 复方君子汤治疗气阴两虚型急性白血病20例[J]. 福建中医药, 2012, 43(4): 11-12.

[4] 顾影非, 王素云, 任莉莉, 等. 参芪扶正注射液配合化疗治疗急性白血病疗效及对T淋巴细胞亚群和血清IFN-γ、IL-10、IL-2水平影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(4): 303-306.

[5] 建英, 钟雪梅. 参麦注射液对急性白血病化疗患者骨髓造血功能保护作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(3): 266-267.

[6] 郑丹丹, 孙明令, 周永明. 中医药治疗急性髓系白血病的研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(4): 118-121.

[7] 孙雪梅, 姜鹏君, 倪海文, 等. 升麻鳖甲汤加减方联合CAG方案治疗阴虚毒瘀型老年急性髓系白血病的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 149-154.

[8] 吴鹏强, 袁凯锋, 景莉. 参芪扶正注射液联合化疗对急性髓系白血病患者疗效及机体免疫功能的影响[J]. 中草药, 2015, 46(3): 401-404.

[9] 王晖, 石斌娅, 周晓红, 等. 复方苦参注射液辅助治疗急性髓系白血病临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(14): 2311-2314.

[10] 刘惠杰. 苦参碱氯化钠注射液与甘草酸二胺治疗急性白血病化疗后肝损伤的疗效观察[J]. 中国癌症杂志, 2013, 15(2): 295-296.

[11] 晁荣, 胡晓燕, 朱生东, 等. 苦参碱联合化疗药物对人急性髓系白血病HL-60细胞增殖及侵袭力的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 2910-2913.

[12] 李章志, 宋斌, 龙志国, 等. 苦参碱注射液在急性髓细胞白血病治疗中作用研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(16): 2380-2383.

[13] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗粒细胞和单核细胞性白血病的药理作用研究进展[J]. 抗感染药学, 2019, 16(4): 559-563.

[14] Ru J, Li P, WANG J, *et al*. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6(1): 13.

[15] 刘晶晶, 牟艳玲. 苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(19): 2707-2711.

[16] 李自军, 刘文刚. 复方苦参汤对急性髓系白血病患者的免疫调节机制[J]. 中医学报, 2019, 34(3): 590-594.

[17] 黄方, 刘小辉. 苦参碱注射液辅助CAG方案治疗儿童急性髓系白血病的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(3): 516-518.

[18] 李巍, 马西虎, 秦兰. 复方苦参注射液联合化疗治疗急性髓系白血病的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(33): 3736-3738.

[19] 张暖, 冯英梅, 李华, 等. 复方苦参注射液联合CAG方案治疗老年白血病疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2013, 17(22): 2878-2880.

[20] Wu J, Hu G, Dong Y, *et al*. Matrine induces Akt/mTOR signalling inhibition-mediated autophagy and apoptosis in acute myeloid leukaemia cells[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(6): 1171-1181.

[21] Hao Y, Zhang N, Wei N, *et al*. Matrine induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2019, 18(3): 2891-2896.

[22] 陈露, 赵静, 梁丽薇, 等. 高丽槐素的细胞毒性作用及其相关机制研究[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(3): 364-368.

[23] 郑拓, 林琪, 秦文燕. 氧化槐果碱对胃癌MGC80-3细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2029-2034.

[24] Man N, Tan Y, Sun XJ, *et al*. Caspase-3 controls AML1-ETO-driven leukemogenesis via autophagy modulation in a ULK1-dependent manner[J]. Blood, 2017, 129(20): 2782-2792.

[25] 何玲, 吴红卫, 谭大为. 急性髓系白血病患者外周血*WT1*基因的表达水平及其与血清IL-6、C3、C4的关系[J]. 癌症进展, 2018, 16(4): 512-515.
[26] 何玲, 吴红卫, 谭大为, 等. 急性髓性白血病患者血清*p53*和EGFR的表达水平及临床意义[J]. 河北医药, 2018, 40(23): 3570-3573.
[27] 贺今, 纪春岩. NOTCH、VEGF信号通路在急性髓性白血病发生及血管新生中的作用[J]. 中国临床研究, 2016, 29(4): 558-559.
[28] 柯江维, 段荣, 钟小红, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病雌激素受体α与β的表达及临床意义[J]. 天津医药, 2010, 38(8): 677-679.
[29] Grumati P, Dikic I. Ubiquitin signaling and autophagy[J]. J Biol Chem, 2018, 293(15): 5404-5413.
[30] Park S, Chapuis N, Tamburini J, *et al*. Role of the PI3K/AKT and mTOR signaling pathways in acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2010, 95(5): 819-828.
[31] Binder S, Luciano M, Horejs-Hoeck J. The cytokine network in acute myeloid leukemia(AML): a focus on pro- and anti-inflammatory mediators[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 43: 8-15.
[32] Goel S, Hall J, Pradhan K, *et al*. High prevalence and allele burden-independent prognostic importance of *p53* mutations in an inner-city MDS/Aml cohort[J]. Leukemia, 2016, 30(8): 1793-1795.

（编辑：虞 瑛）

本刊“医药专论”专题预告

糖尿病不仅是心力衰竭形成的独立危险因素，亦是导致预后不良的重要因素。因此，兼顾血糖控制及改善心力衰竭对预后十分必要。由海军军医大学第二附属医院**陶霞**主任组织撰稿的**钠 - 葡萄糖耦联转运体蛋白 2 抑制剂治疗心力衰竭的研究进展**一文对研究钠 - 葡萄糖耦联转运体蛋白 2 抑制剂心血管结局，尤其是关于心力衰竭的大型临床研究进行了综述；**靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 调脂药临床应用研究进展**一文系统回顾了前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 靶点发现、结构、调节及生物学功能，对单克隆抗体和小干扰 RNA 类药物的药效学、药代动力学等作一综述；**国内上市钠 - 葡萄糖耦联转运体蛋白 2 抑制剂的比较**一文旨在为临床合理用药提供参考。

药物经济学评价是一种基于经济学理论的辅助决策的分析工具，其系统、科学地比较分析了医药技术成本及健康产出，进而形成决策所需优选方案，旨在提高医药资源配置效率，近年来已广泛应用于各国家（地区）医疗保健系统或健康保险计划的药物准入及定价管理中。由复旦大学公共卫生学院**胡敏**副教授和中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心**席晓宇**研究员组织撰稿的**用于支持医保目录调整的药物经济学评价研究**专题，从“研究视角选取”“效用结果测量”“贴现率取值”及“研究时限限定”角度出发，分析整理各国家（地区）卫生政策、药物经济学评价指南等指导文件，为我国制定药物经济学相关评价指标提供一定参考和借鉴。

敬请关注本刊近期发表的由海军军医大学第二附属医院**陶霞**主任组织撰稿的**降糖调脂药临床应用研究进展**专题及由复旦大学公共卫生学院**胡敏**副教授和中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心**席晓宇**研究员组织撰稿的**用于支持医保目录调整的药物经济学评价研究**专题。