保元解毒汤联合化疗改善晚期非小细胞肺癌生存预后的作用与机制*

王沁[1]，吴淑菲[2]，史婧[1]，宋德胤[1]，赵毅超[1]

1. 南京中医药大学附属南京中医院，江苏 南京 210022；2. 浙江省肿瘤医院，浙江 杭州 310022

摘要：目的：基于网络药理学分析保元解毒汤（Baoyuan Jiedu Decoction，BJD）治疗非小细胞肺癌（non－small cell lung cancer，NSCLC）的活性成分及分子机制，并观察其改善 NSCLC 患者生存预后的作用。方法：本研究为单中心回顾性队列分析，数据来源于南京中医药大学附属南京中医院电子病历系统，筛选 2020 年 1 月至 2023 年 12 月期间收治的 68 例非小细胞肺癌患者。34 例患者在化疗基础上给予保元解毒汤（BJD 组），每日 1 剂，持续治疗至少 4 周；另 34 例患者仅接受化疗（非 BJD 组）。非 BJD 组通过倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）按照年龄、性别、病理类型及临床分期 1∶1 匹配。主要分析终点为总生存期（overall survival，OS）。通过 TCMSP 数据库筛选 BJD 活性成分，并利用 UniProt 标准化靶点。同时，从 GeneCards 和 DisGeNet 数据库获取 NSCLC 相关靶点（关联评分≥10 分）。分析 BJD 与 NSCLC 靶点交集，构建“药材－活性成分－靶点”网络。采用 R 语言 cluster Profiler 进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能富集分析及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，通过 STRING 构建蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络并识别关键基因，结合 Kaplan－Meier 生存分析评估靶基因表达与患者总生存期的关系，利用 TCGA 数据分析免疫浸润特征。结果：BJD 组中位 OS 为 1 240 d，显著优于非 BJD 组的 1 018 d［$HR=0.47$，95% $CI(0.25\sim0.90)$，$P=0.02$］。通过数据挖掘分析共筛选出 BJD 的 180 个活性成分及 212 个标准化靶点，NSCLC 相关靶点 4 916 个，两者交集靶点 164 个。GO 功能富集显示，靶点主要涉及氧化应激、凋亡等通路（如晚期糖基化终末产物－晚期糖基化终产物受体、白细胞介素－17、肿瘤坏死因子）。PPI 网络包含 164 个节点及 509 条相互作用，其中 Cluster 1 为核心网络，可能与 NSCLC 进展密切相关。Kaplan－Meier 分析表明，*CXCL8*、*MAPK1*、*MYC*、*IL－6*、*IL－1β*、*IL－10*、*CCL2* 及 *IFNG* 等基因高表达与患者总生存期缩短显著相关（$P<0.05$）。免疫浸润分析显示，上述基因在肺腺癌和肺鳞癌中与免疫评分显著相关。结论：BJD 联合化疗可延长中晚期 NSCLC 患者生存期；网络药理学预测其可能通过调控肿瘤进展及免疫应答相关分子靶点发挥抗 NSCLC 作用。

关键词：保元解毒汤；晚期非小细胞肺癌；网络药理学；化疗；氧化应激；凋亡；生存期；预后
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.09.321
中图分类号：R285.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2025）09－2025－10

Role and Mechanism of Baoyuan Jiedu Decoction Combined with Chemotherapy in Improving Prognosis of Survival in Advanced Non－small Cell Lung Cancer

WANG Qin[1]，WU Shufei[2]，SHI Jing[1]，SONG Deyin[1]，ZHAO Yichao[1]

1. Nanjing Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine，Nanjing University of Chinese Medicine，Nanjing Jiangsu China 210022；2. Zhejiang Cancer Hospital，Hangzhou Zhejiang China 310022

Abstract：Objective：To analyze the active ingredients and molecular mechanisms of Baoyuan Jiedu Decoction（BJD）in the treatment of non－small cell lung cancer（NSCLC）based on network pharmacology，and to observe its effect on improving the survival and prognosis of NSCLC patients. Methods：This study was a single－center retrospective cohort analysis，and the data were obtained from the electron-

* **基金项目**：国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目｛国中医药人教函〔2022〕1 号｝；江苏省中医药管理局 2020 年省“西学中”高级人才研修项目｛苏中医科教〔2020〕7 号｝

ic medical record system of Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, and 68 patients with non-small cell lung cancer admitted from January 2020 to December 2023 were screened. 34 patients were given Baoyuan Jietox Decoction (BJD group) based on chemotherapy, 1 dose per day, and continued treatment for at least 4 weeks. The other 34 patients received chemotherapy only (non-BJD group). The non-BJD group was matched 1∶1 by propensity score matching (PSM) according to age, gender, pathological type and clinical stage. The primary endpoint was overall survival (OS). The active ingredients of BJD were screened through the TCMSP database and the targets were standardized using UniProt. At the same time, NSCLC-related targets were obtained from the GeneCards and DisGeNet databases (association score ≥10 points). The intersection of BJD and NSCLC targets was analyzed, and a "medicinal materials-active ingredients-target" network was constructed. R language clusterProfiler was used to analyze the functional enrichment analysis of gene ontology (GO) and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis, and the protein-protein interaction (protein-protein interaction) was constructed by STRING. PPI) network and identified key genes, combined with Kaplan-Meier survival analysis to evaluate the relationship between target gene expression and overall survival of patients, and used TCGA data to analyze the characteristics of immune infiltration. Results: The median OS of the BJD group was 1 240 days, which was significantly better than that of the non-BJD group at 1 018 days [*HR* = 0.47, 95% *CI* (0.25-0.90), *P* = 0.02]. A total of 180 active ingredients and 212 standardized targets of BJD were screened through data mining analysis, 4 916 NSCLC-related targets, and 164 intersecting targets. GO functional enrichment showed that the targets mainly involved oxidative stress, apoptosis, and other pathways (such as advanced glycation end products-advanced glycation end product receptors, interleukin-17, tumor necrosis factor). The PPI network contains 164 nodes and 509 interactions, of which Cluster 1 is the core network, which may be closely related to the progress of NSCLC. Kaplan-Meier analysis showed that the high expression of *CXCL8*, *MAPK1*, *MYC*, *IL-6*, *IL-1β*, *IL-10*, *CCL2* and *IFNG* genes was significantly associated with shorter overall survival ($P < 0.05$). Immune infiltration analysis showed that the above genes were significantly correlated with immune scores in lung adenocarcinoma (LUAD) and lung squamous cell carcinoma (LUSC). Conclusion: Baoyuan Jiedu Decoction combined with chemotherapy can prolong the survival of patients with intermediate and advanced NSCLC. Network pharmacology predicts that it may exert anti-NSCLC effects by regulating tumor progression and immune response-related molecular targets.

Key words: Baoyuan Jiedu Decoction; advanced non-small cell lung cancer; network pharmacology; chemotherapy; oxidative stress; apoptosis; survival; prognosis

根据全球癌症统计数据，肺癌年新发病例约 200 万例，死亡病例约 180 万例，居全球癌症相关死亡首位[1]。肺癌是全球第二大常见癌症，2022 年中国恶性肿瘤负担数据显示，肺癌的发病率和病死率均位列恶性肿瘤首位[2]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占肺癌的 85%，涵盖除小细胞肺癌外的所有上皮源性肺癌[3-4]，其常见类型包括鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌。由于肺癌早期症状隐匿，大多数患者确诊时已处于晚期，故预后较差。严重的不良反应和耐药性也使得化疗对部分晚期或转移性 NSCLC 患者难以获益[5]。尽管靶向治疗和免疫检查点抑制剂改善了晚期 NSCLC 患者的长期生存结局，但耐药性、高成本及毒性反应等问题仍限制其广泛应用[6-7]。因此，开发多靶点、低毒性的新型治疗策略具有重要临床意义。中医药以多成分-多靶点作用模式治疗恶性肿瘤具有独特优势[8-10]。保元解毒汤（Baoyuan Jiedu Decoction，BJD）由人参 9 g，黄芪 18 g，附子 3 g，金银花 12 g，当归 15 g，甘草 6 g 组成，具有温阳益气、托里解毒之功，可减轻癌性恶病质患者癌因性疲乏，改善临床症状及生存质量[11-12]。随着生物信息学及高通量技术的发展，整合药理学与信息网络的网络药理学备受关注[13]。然而，目前尚缺乏对 BJD 整体成分、网络靶点及作用机制的系统研究。本研究结合临床观察与网络药理学预测，一方面，通过真实世界数据初步探讨 BJD 的潜在临床应用价值；另一方面，通过分析“成分-靶点-疾病”关联，构建“药材成分-作用靶点-疾病基因”交互网络，预测其活性成分及分子作用机制，为进一步探索其治疗 NSCLC 提供科学基础，具体研究框架见图 1。

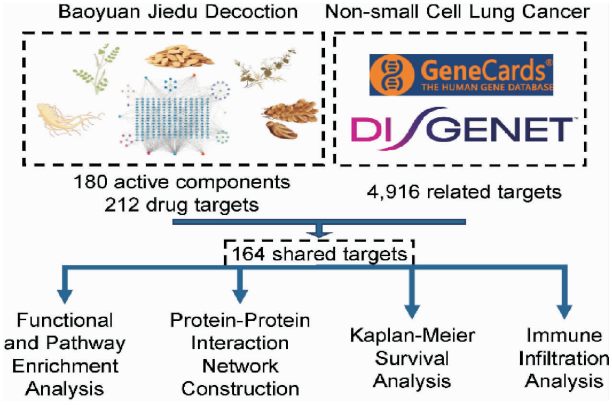


图 1　保元解毒汤（BJD）治疗非小细胞肺癌（NSCLC）研究框架图

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为单中心回顾性队列分析，数据来源于南京中医药大学附属南京中医院电子病历系统，筛选 2020 年 1 月至 2023 年 12 月期间收治的 68 例非小细胞肺癌患者。所有患者均接受标准化疗方案，剂量参照《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南（2023 版）》。34 例患者在化疗基础上给予 BJD（BJD 组），每日 1 剂，持续治疗至少 4 周；另 34 例患者仅接受化疗（非 BJD 组）。非 BJD 组通过倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）按年龄、性别、病理类型（腺癌/鳞癌）及临床分期（Ⅲb/Ⅳ期）1∶1 匹配，以平衡基线特征差异。研究终点为总生存期（OS），定义为从确诊至死亡或末次随访（截至 2024 年 10 月 30 日）。

1.1.1　纳入标准　经组织病理学或细胞学确诊为 NSCLC；2020 年 1 月至 2023 年 12 月期间于南京中医药大学附属南京中医院接受标准化疗方案（腺癌患者：培美曲塞联合顺铂或卡铂；鳞癌患者：吉西他滨联合顺铂或卡铂）；BJD 组需联合 BJD 治疗≥4 周；非 BJD 组未接受任何中药干预；病历资料完整（包括基线特征、治疗方案、随访记录等）。

1.1.2　排除标准　合并其他原发性恶性肿瘤、严重器官功能障碍或治疗期间联用其他中药者；BJD 组服用时长不足 4 周或用药依从性差（实际用药频次＜80%）；关键数据缺失（如分期不明确、失访）。

1.1.3　统计学方法　采用 SPSS 25.0 统计学软件。连续变量资料经 *Shapiro－Wilk* 检验验证正态性后，以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验；分类变量资料（性别、吸烟史、病理类型等）以频数（百分比）描述，组间比较选择 *Fisher* 确切概率法；有序分类变量资料（如转移部位数目）采用 *Mann－Whitney U* 检验。生存分析采用 Kaplan－Meier 法构建生存曲线，组间差异通过 *log－rank* 检验。所有检验均为双侧检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2　BJD 活性成分及靶点筛选　从传统中药系统药理学数据库（TCMSP，https://tcmspw.com/tcmsp.php）中检索 BJD 组方药材（当归、附子、甘草、黄芪、金银花及人参）的活性成分。TCMSP 整合了中药成分的理化性质、药代动力学参数及靶点预测数据，是中药网络药理学研究的核心工具。筛选标准设定为口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30% 和类药性（drug－likeness，DL）≥0.18。OB 反映成分在体内的吸收效率，DL 评估化合物与已知药物的结构相似性，高 OB/DL 值提示成分可能更具有成药潜力。通过 TCMSP 预测符合标准的活性成分的潜在靶点后，利用 UniProt 数据库（https://www.uniprot.org）[14] 对靶点进行标准化命名，构建 BJD 的“药材－靶点”网络。

1.3　NSCLC 相关靶点筛选　通过 GeneCards（https://www.genecards.org）和 DisGeNet[15] 两大疾病－基因关联数据库，以“non－small cell lung cancer”为关键词检索 NSCLC 相关靶点。GeneCards 基于文献挖掘和实验证据提供基因与疾病的关联评分（Relevance Score），本研究设定评分≥10 分为筛选阈值，确保靶点与 NSCLC 的强相关性；DisGeNet 整合了 GWAS、突变数据库及功能研究数据，进一步补充疾病靶点信息。合并两个数据库的靶点后，去除重复条目，最终获得 NSCLC 靶点集，用于后续与药物靶点的交集分析。

1.4　药材－活性成分－靶点网络构建　使用韦恩图分析绘制工具（2.1.0 版，https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/）可视化 BJD 靶点与 NSCLC 疾病靶点的交集，生成韦恩图以明确共有靶点。通过 Cytoscape 软件（3.10.2 版）[16] 可视化网络，其中节点代表药材、活性成分及基因靶点，边表示药材与成分的包含关系、成分与靶点的相互作用关系。

1.5　功能与通路富集分析　基于 R 语言（v3.6.3）的 clusterProfiler 包[17]，对共有靶点进行基因本体（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。GO 功能富集分析涵盖生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）及分子功能（molecular function，MF），揭示靶点涉及的生物学活动；KEGG 通路富集分析则聚焦于肿瘤相关信号通路。为避免多重假设检验导致的假阳性，采用 *Benjamini－Hochberg* 法校正 P 值，筛选标准为校正后 P 值＜0.05 且 Q 值＜0.2。结果通过气泡图展示富集程度［－lg（校正后 P 值）与基因数］，热图则显示代表性通路中靶点的表达模式，直观反映 BJD 的多靶点调控特征。

1.6　蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络构建　将共有靶点导入 STRING 数据库[18]（https://string－db.org），设定物种为“Homo sapiens”，置信度阈值≥0.900，隐藏孤立节点以简化网络。STRING 生成的 PPI 数据导入 Cytoscape，利用 MCODE 插件[19] 识别紧密连接的子

网络模块，参数设置为：Degree Cutoff = 2，Node Score Cutoff = 0.2，K - Core = 2，Max Depth = 100。核心子网络中的 Hub 基因可能作为 BJD 调控 NSCLC 的关键基因。

1.7　Kaplan - Meier 生存分析　使用 Kaplan - Meier Plotter 工具（https://kmplot.com）分析核心子网络靶点表达与 NSCLC 患者总生存期的关联。将 TCGA 数据库中 NSCLC 患者按靶点基因表达中位数分为高、低表达组，生成生存曲线并通过 *log - rank* 检验评估组间差异显著性（$P < 0.05$ 为显著）。

1.8　免疫浸润分析　从 UCSC Xen 数据库（https://xenabrowser.net/）获取 TCGA - TARGET - GTEx 数据集中肺腺癌（lung adenocarcinoma，LUAD）和肺鳞癌（lung squamous cell carcinoma，LUSC）的 RNA - Seq 表达谱数据，对原始计数数据进行 $\log_2(x + 0.001)$ 转换，使其更接近正态分布。利用 ESTIMATE 包计算肿瘤间质评分、免疫评分及综合评分，通过 *Pearson* 相关性分析靶点表达与免疫浸润评分的关联。采用 IOBR 包的 Timer 方法评估 LUSC 和 LUAD 中 B 细胞、$CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞及树突状细胞（DC）的浸润水平，并计算基因表达与免疫浸润的相关性。

2　结果

2.1　临床分析结果　本研究共纳入 68 例中晚期 NSCLC 患者，其中 34 例接受 BJD 联合标准化疗（BJD 组），34 例仅接受化疗（非 BJD 组）。PSM 后，两组患者年龄、性别、病理类型（腺癌/鳞癌）及临床分期（Ⅲb/Ⅳ期）比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

表 1　非小细胞肺癌患者基线特征比较（PSM 后）

变量	BJD 组（$n = 34$）	非 BJD 组（$n = 34$）	统计量	P 值
年龄/岁	64.6 ± 8.0	64.3 ± 7.6	$t = 0.155$	0.877
性别[（男/女）/例]	22/12	23/11	$\chi^2 = 0.066$	0.798
吸烟史/例（%）			$\chi^2 = 0.302$	0.582
吸烟者	24（70.6）	26（76.5）		
非吸烟者	10（29.4）	8（23.5）		
病理类型/例（%）			$\chi^2 = 0.066$	0.798
腺癌	23（67.6）	22（64.7）		
鳞癌	11（32.4）	12（35.3）		
临床分期/例（%）			$\chi^2 = 0.078$	0.779
Ⅲb 期	9（26.5）	8（23.5）		
Ⅳ期	25（73.5）	26（76.5）		
转移部位数目/例（%）			$\chi^2 = 0.530$	0.467
0～1 处	19（55.9）	16（47.1）		
≥2 处	15（44.1）	18（52.9）		
EGFR 突变状态/例（%）			$\chi^2 = 0.302$	0.582
突变型	10（29.4）	8（23.5）		
野生型	24（70.6）	26（76.5）		

Kaplan - Meier 生存分析结果，BJD 组中位总生存期（OS）为 1 240 d，优于非 BJD 组的 1 018 d［$HR = 0.47$，95% CI（0.25～0.90）］，*log - rank* 检验证实组间差异具有统计学意义（$\chi^2 = 5.49$，$P = 0.02$），见图 2。

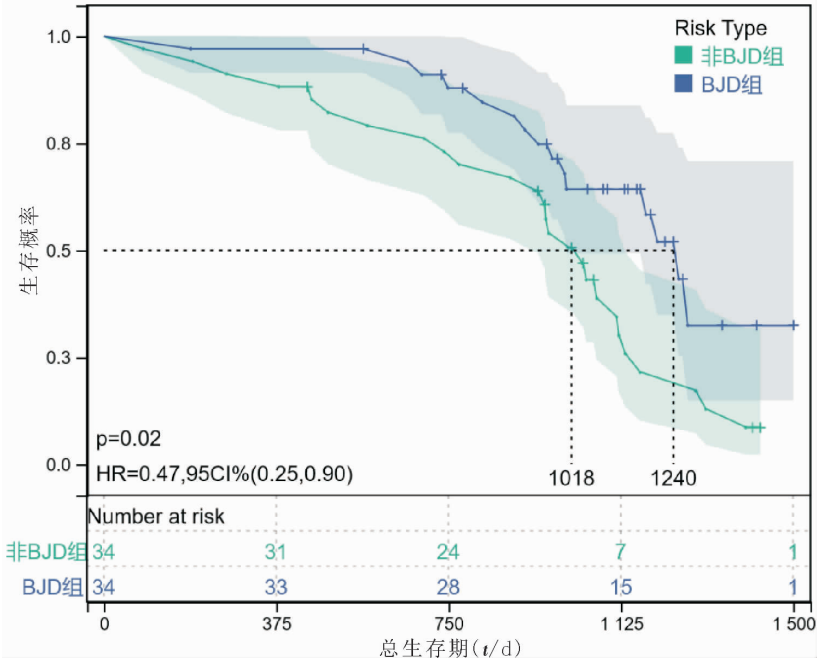


图 2　BJD 组与非 BJD 组总生存期比较的 Kaplan - Meier 生存曲线

2.2　BJD 活性成分及靶点筛选　通过 TCMSP 数据库检索，共筛选出 BJD 的 180 个活性成分，包括当归 7 个、附子 21 个、甘草 92 个、黄芪 20 个、金银花 23 个及人参 22 个。进一步预测其潜在靶点，经 UniProt 数据库标准化并去重后，得到 212 个药物靶点，其中当归 19 个、甘草 21 个、黄芪 166 个、金银花 11 个及人参 7 个。利用 Cytoscape（3.10.2 版）分析活性成分网络，按 Degree 值排序的前 10 个成分见表 2。

表 2　BJD 节点度值排名前 10 位的药物活性成分

Pubchem Id	分子名称	节点度	OB/%	DL/%	来源中药材
5280343	槲皮素（quercetin）	228	46.43	0.28	甘草、金银花、多序岩黄芪
5280863	山柰酚（kaempferol）	153	41.88	0.24	甘草、金银花、多序岩黄芪、人参
222284	β－谷甾醇（beta－sitosterol）	48	36.91	0.75	金银花、人参、当归
5280794	豆甾醇（Stigmasterol）	45	43.83	0.76	金银花、人参、当归
5280378	多序岩黄芪（Hedysarum Multijugum Maxim.）	33	69.67	0.21	甘草、多序岩黄芪
5280445	木犀草素（luteolin）	32	36.16	0.25	金银花
439246	柚皮素（naringenin）	22	59.29	0.21	甘草
5281654	异鼠李素（isorhamnetin）	16	49.60	0.31	甘草、多序岩黄芪
91510	因尼明（Inermine）	12	75.18	0.54	甘草
274126765	7－O－甲基异尖顶酚（7－O－methy－lisomucronulatol）	9	74.69	0.30	多序岩黄芪

2.3　NSCLC 相关靶点筛选　通过 GeneCards 和 DisGeNet 数据库以“non－small cell lung cancer”为关键词检索，分别获得 6 688 个和 30 个 NSCLC 相关靶点。GeneCards 中设定评分≥10 分为筛选阈值，最终整合并去重后得到 4 916 个 NSCLC 相关靶点。

2.4　药材－活性成分－靶点网络构建　使用 Venny 工具（2.1.0 版）取交集分析后生成韦恩图（图 3），显示 BJD 与 NSCLC 相关靶点之间存在 164 个共同靶点。

随后，利用 Cytoscape 构建并可视化了“药材－活性成分－靶点”网络，该网络包含 259 个节点及 711 条边（图 4），揭示药物、活性成分和靶点之间的复杂相互作用，其中菱形代表药物靶点，圆形表示中药名称，八边形为活性成分，六边形为共有成分。连接到某个节点的边数量越多，表明该药物或成分对靶点的影响越显著。

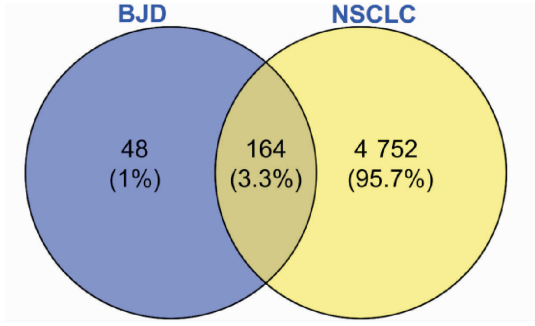


图 3　BJD 与非小细胞肺癌共同作用靶点

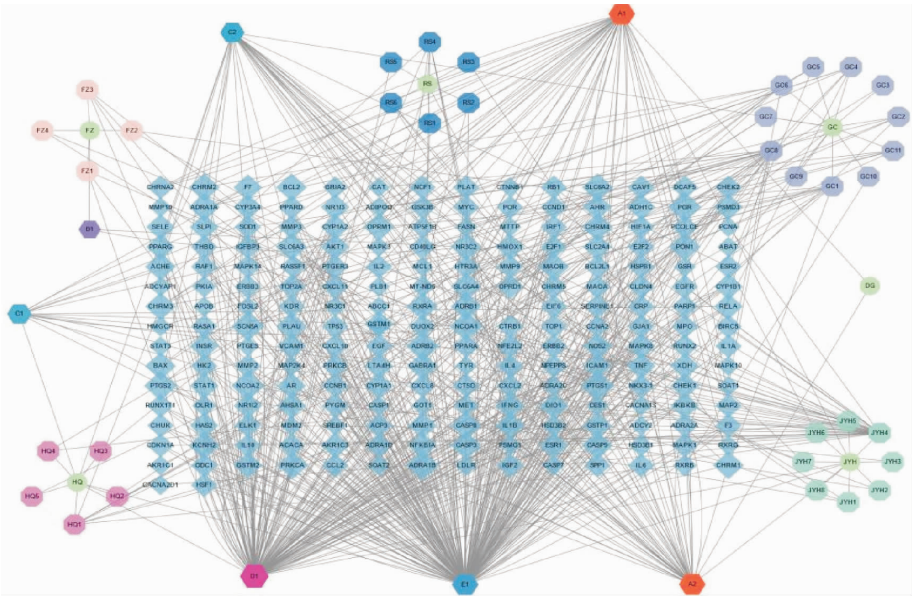
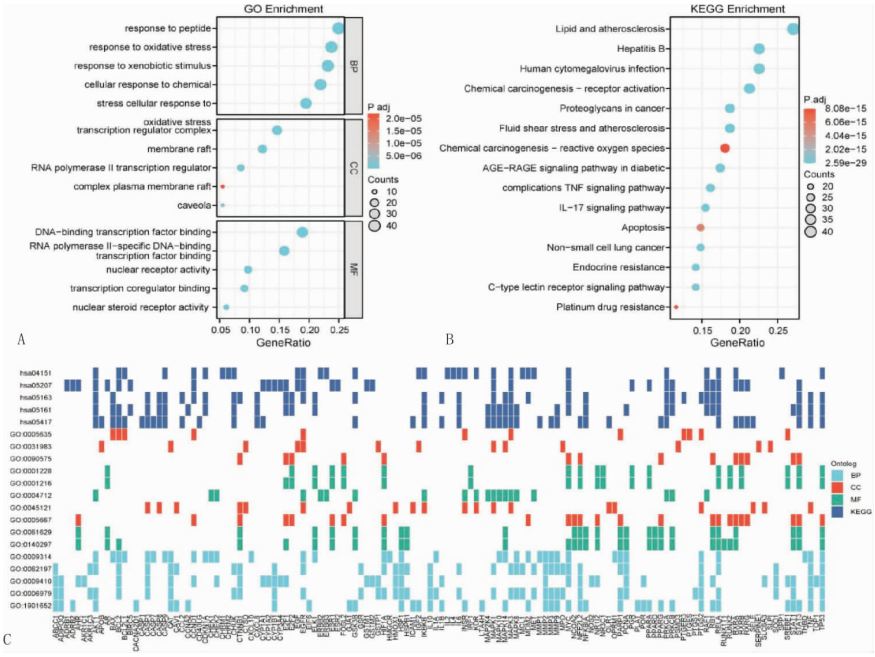


图 4　中药－活性成分－靶点网络关系图

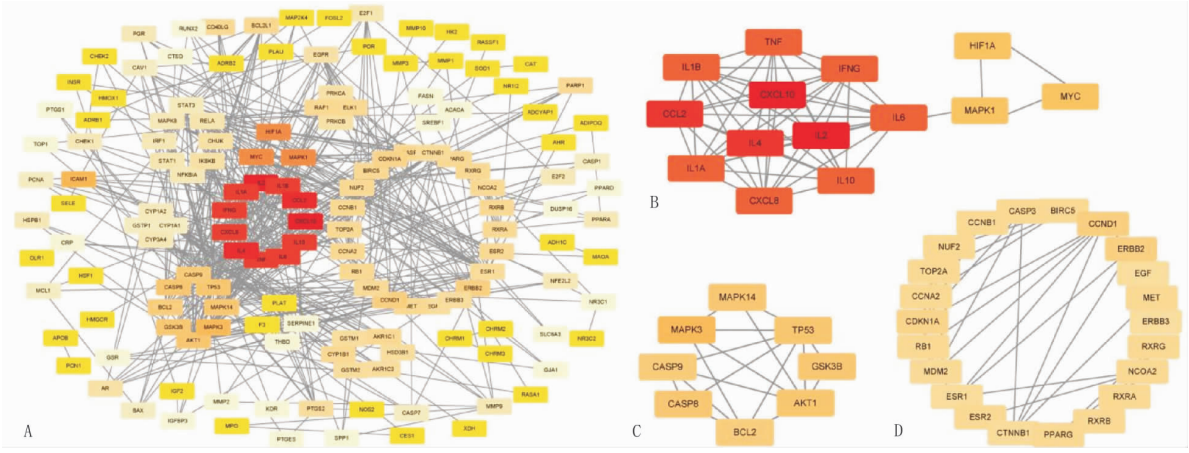
2.5　功能与通路富集分析　对筛选出的 164 个共有靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 功能富集分析（图 5A）显示，靶点主要富集于氧化应激反应、外源性刺激响应等生物过程（biological process，BP），转录调控复合物、膜筏等细胞组分（cellular component，CC）以及 DNA 结合转录因子结合、核受体活性等分子功能（molecular function，MF）。KEGG 通路分析显示（图 5B），靶点基因显著富集于化学致癌物受体激活、凋亡、AGE－RAGE 信号通路、IL－17 信号通路及 TNF 信号通路。代表性富集结果见热图（图 5C）展示重要靶点与核心功能、通路的关联（校正后 P 值 <0.05）。



注：A：GO 功能富集分析；B：KEGG 通路富集分析；C：富集结果热图。

图 5　共同靶点的 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

2.6　PPI 网络构建　基于 STRING 数据库构建 PPI 网络（164 个节点，509 条边，图 6A），经 MCODE 算法识别出 9 个关键子网络。其中，聚类子网络 Cluster 1（14 个节点，56 条边）的聚类系数最高（图 6B—D），提示其核心分子可能在 NSCLC 进展中发挥关键作用。



注：A：基于 STRING 数据库共同靶点构建的 PPI 网络；B、C、D 分别为通过 MCODE 分析鉴定的 Cluster 1，Cluster 2 和 Cluster 3，其中 Cluster 1 具有最高的聚类系数。

图 6　共同靶点的 PPI 网络及核心子网络

2.7　Kaplan－Meier 生存分析　对 Cluster 1 中的 14 个基因进行生存分析，Kaplan－Meier 曲线（图 7）显示，*CXCL8*、*MAPK1*、*MYC*、*IL－6*、*IL－1β*、*IL－10*、*CCL2* 及 *IFNG* 基因高表达患者的总体生存期显著低于低表达组（*log－rank* 检验，P <0.05），提示这些基因高表达与 NSCLC 不良预后密切相关。

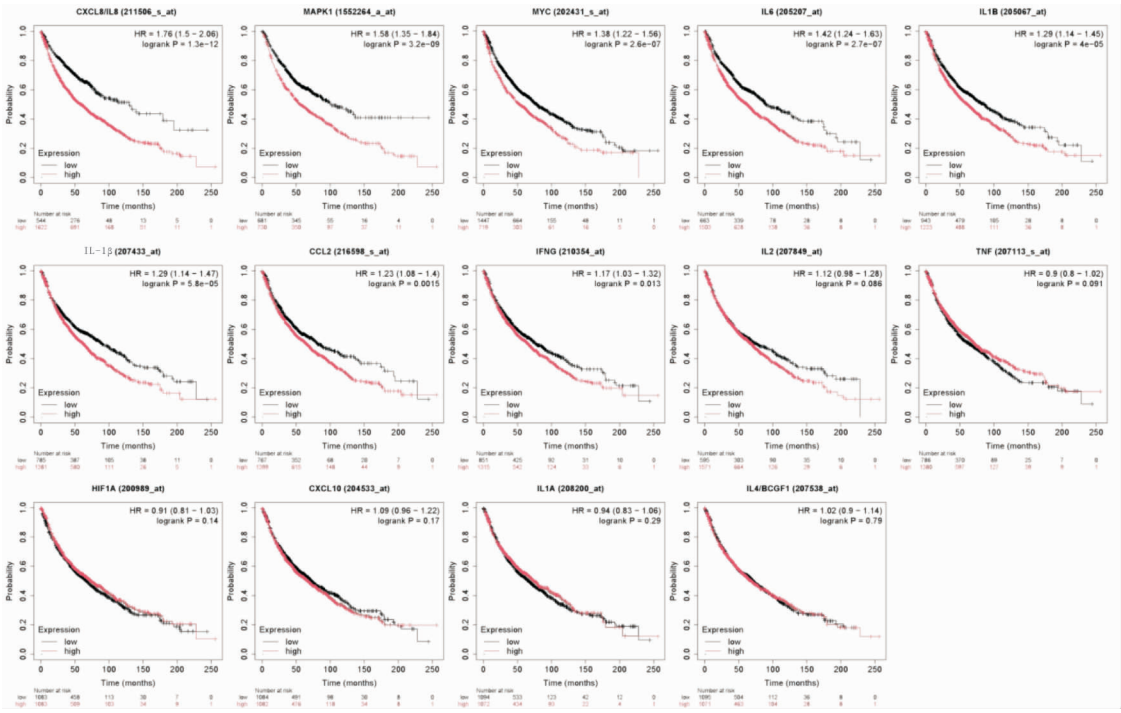
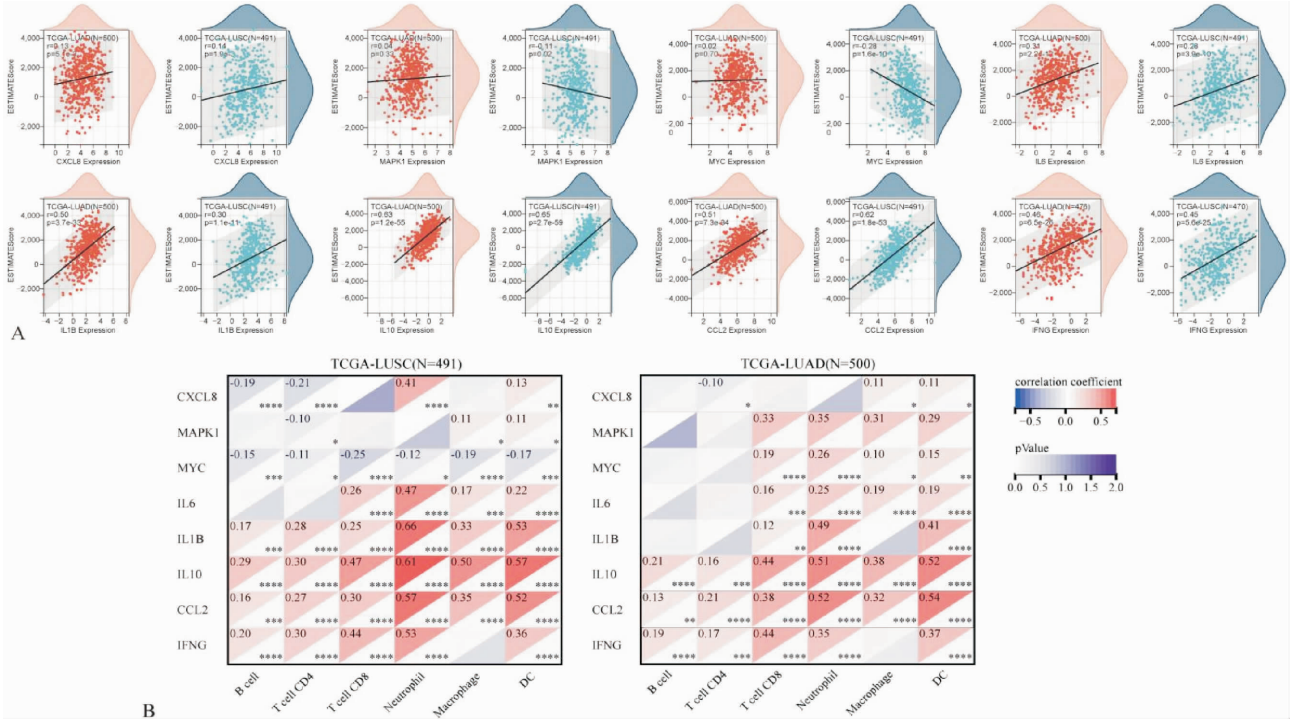


图 7　基因表达水平的生存预后分析

2.8　免疫浸润分析　利用 ESTIMATE 包计算 LUSC 和 LUAD 的免疫评分，*Pearson* 相关性分析显示，*CXCL8*、*IL－6*、*IL－1β*、*IL－10*、*CCL2* 及 *IFNG* 在 LUAD 和 LUSC 中均与免疫评分显著相关（图 8A）。其中，*IL－1β*、*IL－10* 和 *CCL2* 与免疫评分呈强正相关，而 MYC 和 MAPK1 相关性较弱或呈负相关。热图（图 8B）进一步表明，*IL－6*、*IL－10* 和 *CCL2* 与巨噬细胞、中性粒细胞浸润显著相关，*IL－10*、*IFNG* 及 *CCL2* 可同时调控多种免疫细胞，提示其在肿瘤免疫微环境重塑中具有重要作用。



注：A：利用 ESTIMATE 包计算 LUAD（$n=500$）和 LUSC（$n=491$）的免疫评分，并标注不同指标与免疫评分的 *Pearson* 相关系数（r）和 P 值；B：热图显示 LUSC 和 LUAD 中预后基因表达与免疫细胞浸润的相关系数，颜色越深表示相关性越强。

图 8　肺鳞癌（LUSC）与肺腺癌（LUAD）中免疫浸润与预后基因表达的相关性

3　讨论

中医药可通过调节机体免疫微环境、增强机体免疫功能或抑制肿瘤血管生成、抑制癌细胞生长增殖等机制延缓 NSCLC 的进展、侵袭及转移，在癌症的防治中发挥重要作用[9]。尽管中医古代文献未明确记载“非小细胞肺癌”，但根据其临床表现可归为“肺积”“肺痿”等范畴。中医认为，肺癌的发生发展与外邪侵袭、正气亏虚相关，核心证候包括正气内虚、毒瘀互结、阴虚及痰湿[9-10]，故治疗原则多强调“扶正培本、解毒散结”。BJD 基于温阳解毒理论，由《景岳全书》保元汤与《洞天奥旨》神化汤化裁而成，组方具有温阳益气、托里解毒之效。该方尤其适用于毒聚寒凝、正气衰败的癌性恶病质[11-12]，与病机高度契合。研究表明，BJD 可通过改善线粒体功能、调节 p38 MAPK/PGC－1α 信号通路缓解癌性恶病质诱导的肌肉萎缩，并通过抑制 TGF－β/CCL9 通路减少髓源性抑制细胞（myeloid－derived suppressor cells，MDSCs）在转移前肺微环境中的积累，从而延缓肿瘤转移[10-11,20-21]。此外，BJD 可下调 Atrogin－1 和 MuRF－1 的表达，防止癌性恶病质小鼠模型的肌肉萎缩并提高生存质量[22-23]。有研究发现，经 BJD 干预后的肺癌癌因性疲乏患者，疲乏程度显著改善，且干预后患者的临床症状、睡眠及生活质量均显著改善[24]。这些发现提示，BJD 在癌性恶病质及肿瘤转移中具有治疗潜力，但其对肺癌患者生存预后的直接影响及分子机制尚未明确。因此，本研究通过小样本临床观察及基于网络药理学预测其潜在靶点及通路，为揭示 BJD 抗 NSCLC 机制提供了一定的研究基础。

本研究通过回顾性临床分析发现，BJD 联合标准化疗可显著延长中晚期 NSCLC 患者的中位总生存期（1 240 d *vs* 1 018 d，*HR* = 0.47，*P* = 0.02）。这一发现为 BJD 改善 NSCLC 患者生存预后提供了较为直接的临床证据支持。此外，本研究筛选出 BJD 的 180 个活性成分及 212 个标准化靶点，并通过数据库挖掘获得 4 916 个 NSCLC 相关靶点，最终确定 164 个共有靶点。功能富集分析表明，氧化应激反应、转录因子失调、AGE－RAGE 信号通路、IL－17 及 TNF 信号通路可能在 NSCLC 发展中起关键作用。有研究表明，IL－17A 通过激活 ROS/Nrf2/p62 通路并上调癌细胞 PD－L1 表达促进 NSCLC 进展，可能削弱免疫治疗疗效[25]。此外，炎症反应与 NSCLC 进展显著相关，尤其在肺鳞癌（LUSC）患者中，高炎症水平与免疫抑制微环境（如 PD－L1＋肿瘤细胞增多、免疫细胞毒性功能抑制）密切相关[26]。中性粒细胞－淋巴细胞比值（neutrophil－to－lymphocyte ratio，NLR）及全身免疫炎症指数（systemic inflammatory response index，SIRI）等炎症标志物可预测新辅助化疗或免疫治疗后主要病理缓解（major pathological response，MPR），其变化与肿瘤免疫微环境动态调整密切相关[27]。这些机制与肿瘤微环境、炎症反应及凋亡密切相关，这与组方中“扶正培本”组分（人参、黄芪）增强机体抗肿瘤免疫力、“解毒散结”组分（金银花、当归）抑制炎症微环境的理论高度契合，为理解 NSCLC 的发生进展提供了新视角。

通过 PPI 网络分析发现，*CXCL8*、*MAPK1*、*MYC*、*IL－6*、*IL－1β*、*IL－10*、*CCL2* 和 *IFNG* 等基因的高表达与患者不良预后显著相关。进一步分析表明，BJD 与 NSCLC 共有靶基因的表达水平与 LUAD 及 LUSC 的免疫细胞浸润程度密切相关。其中，IL－6、IL－10 和 CCL2 在两种亚型中均与巨噬细胞及中性粒细胞浸润呈强相关，提示这些基因可能通过调控免疫微环境发挥关键作用。这些基因与多种免疫细胞的广泛关联性，反映了其在肿瘤复杂免疫信号网络中的核心地位。研究表明，IL－6 具有促炎和促肿瘤生存的双重作用，其高表达可能通过招募免疫细胞形成促肿瘤微环境[28-31]。IL－10 通过激活 JAK1/STAT3 及 PI3K/AKT 通路促进肿瘤生长和免疫抑制[32-33]，且在免疫检查点抑制剂治疗中具有疗效预测价值：女性患者基线 IL－10 水平升高与疾病进展风险增加相关[34]。此外，IL－10 调节性 B 细胞缺陷可能增加 PD－1/PD－L1 阻断治疗中严重不良反应的发生率[35]，提示 IL－10 既是促癌因子，也是个体化治疗的潜在生物标志物。CCL2 作为另一关键调控因子，通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制自噬，进而促进肿瘤转移及 EGFR－TKI 耐药[36-39]，其受体 CCR2b 共表达可增强 CAR－T 细胞穿透血脑屏障的能力，为 NSCLC 脑转移治疗提供新策略[40-41]。研究显示，安罗替尼治疗后血清 CCL2 水平降低与患者无进展生存期（progression－free survival，PFS）及总生存期延长相关[42]，进一步支持其作为治疗靶点的潜力。相比之下，MYC 主要与细胞增殖相关，与免疫浸润关联较弱[43]，而 MAPK1 在 LUAD 中与中性粒细胞浸润的强相关性可能提示其选择性调控特定免疫通路。

本研究揭示了 BJD 调控 NSCLC 的潜在机制，但仍存在局限性。尽管本研究通过 PSM 平衡了基线

特征，但作为单中心回顾性研究，样本量较小（n = 68），且随访时间有限（中位随访 28 个月）；其次，BJD 作为中药复方，其煎煮工艺、成分批次稳定性可能引入疗效异质性；治疗期间炎症标志物（如 C 反应蛋白）也未被收集，BJD 对肿瘤相关炎症的调控作用仍有待进一步研究；网络药理学预测结果也需通过分子对接、基因敲除等实验验证。未来需开展前瞻性研究，在标准化制剂基础上，结合治疗药物监测和药物基因组学分析，更精准地评估 BJD 的疗效生物学基础。

综上，BJD 可延长非小细胞肺癌患者的预后，可能通过调控炎症及免疫相关通路（如 IL－6、IL－10、CCL2）重塑肿瘤微环境，从而抑制 NSCLC 进展。

参考文献：

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209－249.

[2] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chinese Journal of Oncology, 2024, 46(3): 221－231.

[3] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NOGUCHI M, et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244－285.

[4] ZHANG Y T, VACCARELLA S, MORGAN E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population－based study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(11): 1206－1218.

[5] WANG M N, HERBST R S, BOSHOFF C. Toward personalized treatment approaches for non－small－cell lung cancer[J]. Nat Med, 2021, 27(8): 1345－1356.

[6] LAHIRI A, MAJI A, POTDAR P D, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 40.

[7] PASSARO A, BRAHMER J, ANTONIA S, et al. Managing resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer: treatment and novel strategies[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6): 598－610.

[8] ZHANG X Y, QIU H, LI C S, et al. The positive role of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for cancer[J]. Biosci Trends, 2021, 15(5): 283－298.

[9] HUANG J, LI J X, MA L R, et al. Traditional herbal medicine: a potential therapeutic approach for adjuvant treatment of non－small cell lung cancer in the future[J]. Integr Cancer Ther, 2022, 21: 15347354221144312.

[10] LI Z, FEIYUE Z, GAOFENG L. Traditional Chinese medicine and lung cancer: From theory to practice[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111381.

[11] WANG D L, CHEN W Q, BI Q Y, et al. Baoyuan Jiedu decoction alleviates cancer－induced myotube atrophy by regulating mitochondrial dynamics through p38 MAPK/PGC－1α signaling pathway[J]. Front Oncol, 2020, 10: 523577.

[12] ZHANG B Y, BI Q Y, HUANG S Q, et al. Baoyuan Jiedu decoction alleviating cancer Cachexia－Induced muscle atrophy by regulating muscle mitochondrial function in $Apc^{Min/+}$ mice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 914597.

[13] ZHANG P, ZHANG D F, ZHOU W A, et al. Network pharmacology: towards the artificial intelligence－based precision traditional Chinese medicine[J]. Brief Bioinform, 2023, 25(1): bbad518.

[14] UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(d1): D506－D515.

[15] PINERO J, BRAVOAA, QUERALT－ROSINACH N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease－associated genes and variants[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D833－D839.

[16] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498－2504.

[17] WU T Z, HU E Q, XU S B, et al. clusterProfiler 4.0: a universal enrichment tool for interpreting omics data[J]. Innovation(Camb), 2021, 2(3): 100141.

[18] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein－protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome－wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D607－D613.

[19] BADER G D, HOGUE C W V. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks[J]. BMC Bioinformatics, 2003, 4: 2.

[20] TIAN S, SONG X T, WANG Y, et al. Chinese herbal medicine Baoyuan Jiedu decoction inhibits the accumulation of myeloid derived suppressor cells in pre－metastatic niche of lung via TGF－β/CCL9 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110380.

[21] 田升. 从 TGF－β/CCL9 途径探讨保元解毒汤调控 MDSCs 改善肺转移前微环境的作用及机制研究[D]. 济南：山东中医药大学，2021.

[22] ZHANG Y N, HAN X C, OUYANG B, et al. Chinese herbal medicine Baoyuan Jiedu decoction inhibited muscle atrophy

of cancer Cachexia through atrogin - 1 and MuRF - 1[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 6268378.

[23]王文苹. 保元解毒汤对癌性恶病质模型生活质量的干预作用及对 Atrogin - 1、MuRF - 1 表达的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2013.

[24]王梦然,尹湘君,王德龙,等. 保元解毒汤干预肺癌癌因性疲乏的临床观察[J]. 中医临床研究,2021,13(3):83 - 86.

[25]LIAO H, CHANG X D, GAO L, et al. IL - 17A promotes tumorigenesis and upregulates PD - L1 expression in non - small cell lung cancer[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 828.

[26]WANG P Y, WANG S D, SUN Z W, et al. Systemic inflammation influences the prognosis of patients with radically resected non - small cell lung cancer and correlates with the immunosuppressive microenvironment[J]. Int J Cancer, 2023, 153(4): 826 - 842.

[27]LI C W, WU J Q, JIANG L, et al. The predictive value of inflammatory biomarkers for major pathological response in non - small cell lung cancer patients receiving neoadjuvant chemoimmunotherapy and its association with the immune - related tumor microenvironment: a multi - center study[J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(3): 783 - 794.

[28]SOLER M F, ABAURREA A, AZCOAGA P, et al. New perspectives in cancer immunotherapy: targeting IL - 6 cytokine family[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(11): e007530.

[29]NEO S Y, TONG L, CHONG J, et al. Tumor - associated NK cells drive MDSC - mediated tumor immune tolerance through the IL - 6/STAT3 axis[J]. Sci Transl Med, 2024, 16(747): eadi2952.

[30]LANDSKRON G, DE LA FUENTE M, THUWAJIT P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 149185.

[31]PASELLO G, FABRICIO A S C, DEL BIANCO P, et al. Sex - related differences in serum biomarker levels predict the activity and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma and non - small cell lung cancer patients[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 242.

[32]HUANG S C, ZHAO H C, LOU X L, et al. TM6SF1 suppresses the progression of lung adenocarcinoma and M2 macrophage polarization by inactivating the PI3K/AKT/mtor pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 718: 149983.

[33]BERNEKING L, BEKERE I, ROB S, et al. A bacterial effector protein promotes nuclear translocation of Stat3 to induce IL - 10[J]. Eur J Cell Biol, 2023, 102(4): 151364.

[34]HSU T I, WANG Y C, HUNG C Y, et al. Positive feedback regulation between IL10 and EGFR promotes lung cancer formation[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20840 - 20854.

[35]PATEL A J, WILLSMORE Z N, KHAN N, et al. Regulatory B cell repertoire defects predispose lung cancer patients to immune - related toxicity following checkpoint blockade[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3148.

[36]CHEN X Q, ZHOU J, WANG Y H, et al. PIM1/NF - κB/CCL2 blockade enhances anti - PD - 1 therapy response by modulating macrophage infiltration and polarization in tumor microenvironment of NSCLC[J]. Oncogene, 2024, 43(33): 2517 - 2530.

[37]XU H, WANG J, AL - NUSAIF M, et al. CCL2 promotes metastasis and epithelial - mesenchymal transition of non - small cell lung cancer via PI3K/Akt/mTOR and autophagy pathways[J]. Cell Prolif, 2024, 57(3): e13560.

[38]DROSSLEROVA M, STERCLOVA M, TASKOVA A, et al. CCL2, CCL8, CXCL12 chemokines in resectable non - small cell lung cancer(NSCLC)[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2023, 167(4): 335 - 339.

[39]DIAO Y L, HUANG S B, LIU F P, et al. CCL2 promotes EGFR - TKIs resistance in non - small cell lung cancer via the AKT - EMT pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2024, 56(10): 1549 - 1560.

[40]LI H X, HARRISON E B, LI H Z, et al. Targeting brain lesions of non - small cell lung cancer by enhancing CCL2 - mediated CAR - T cell migration[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2154.

[41]CHEN W, GAO Q, HAN S Q, et al. The CCL2/CCR2 axis enhances IL - 6 - induced epithelial - mesenchymal transition by cooperatively activating STAT3 - Twist signaling[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 973 - 981.

[42]LU J, ZHONG H, CHU T Q, et al. Role of anlotinib - induced CCL2 decrease in anti - angiogenesis and response prediction for nonsmall cell lung cancer therapy[J]. Eur Respir J, 2019, 53(3): 1801562.

[43]YANG K, ZHANG W, ZHONG L, et al. Long non - coding RNA HIF1A - As2 and MYC form a double - positive feedback loop to promote cell proliferation and metastasis in KRAS - driven non - small cell lung cancer[J]. Cell Death Differ, 2023, 30(6): 1533 - 1549.

收稿日期:2025 - 06 - 16

作者简介:王沁(1980 -),女,江苏南京人,医学硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗呼吸与危重症。

通信作者:赵毅超,医学博士,研究方向:肺纤维化的诊治。E - mail: myzyc1@ yeah. net

编辑:秦小川