

ADPRT 基因 rs1136410 位点多态性与苏北地区汉族人群非小细胞肺癌发生的相关性分析^Δ

何伟平^{1*}, 姬怀雪¹, 胡书群², 蔡静然¹, 唐会卓¹, 裴冬生³, 杜秀平⁴, 王 艳^{1#} (1. 徐州医科大学附属医院药学部, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医科大学救援医学研究所, 江苏 徐州 221002; 3. 徐州医科大学病理学教研室, 江苏 徐州 221004; 4. 徐州医科大学附属医院肿瘤中心, 江苏 徐州 221002)

中图分类号 R968;R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2258-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.19

摘要 目的:探讨DNA修复基因聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(*ADPRT*)基因rs1136410位点多态性与苏北地区汉族人群非小细胞肺癌(NSCLC)发生的相关性。方法:选取2015年11月—2018年12月于徐州医科大学附属医院就诊的苏北地区汉族原发性NSCLC患者283例,作为NSCLC组;选择同期体检的健康者210例作为对照组。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法检测各受试者*ADPRT*基因rs1136410位点的基因型,采用Logistic回归模型评价位点多态性及其与吸烟交互作用对NSCLC发生的影响。结果:两组受试者性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而NSCLC组吸烟者的比例显著高于对照组($P<0.05$)。共检出*ADPRT*基因rs1136410位点TT、TC、CC等3种基因型。其中,对照组受试者TT、TC、CC型频率分别为41.9%、44.8%、13.3%,T、C等位基因频率分别为64.3%、35.7%;NSCLC组患者TT、TC、CC型频率分别为21.6%、50.2%、28.2%,T、C等位基因频率分别为46.6%、53.4%。两组受试者各基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$),但基因型及等位基因频率的组间差异明显($P<0.05$)。与TT型个体比较,TC、CC型个体发生NSCLC的风险分别增加了1.179、3.122倍[比值比(OR)分别为2.179、4.122,95%置信区间(CI)分别为(1.435,3.309)、(2.401,7.075), $P<0.05$]。与TT型不吸烟个体比较,TC、CC型不吸烟个体发生NSCLC的风险分别增加了0.371、1.328倍[OR分别为1.371、2.328,95%CI分别为(0.927,3.428)、(1.249,4.622), $P<0.05$]。TC、CC吸烟个体发生NSCLC的风险分别增加了0.928、2.182倍[OR分别为1.928、3.182,95%CI分别为(1.257,2.957)、(1.760,5.754), $P<0.05$]。结论:*ADPRT*基因rs1136410位点突变是我国苏北地区汉族人群罹患NSCLC的危险因素,且吸烟可进一步增加该位点突变个体发生NSCLC的风险。

关键词 *ADPRT*基因;rs1136410位点;单核苷酸多态性;非小细胞肺癌;相关性;吸烟;汉族;苏北地区

Correlation Analysis of *ADPRT* rs1136410 Polymorphism with the Occurrence of Non-small Cell Lung Cancer in Han Nationality from Northern Jiangsu

HE Weiping¹, JI Huaixue¹, HU Shuqun², CAI Jingran¹, TANG Huizhuo¹, PEI Dongsheng³, DU Xiuping⁴, WANG Yan¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221002, China; 2. Institute of Emergency Rescue Medicine, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221002, China; 3. Dept. of Pathology, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China; 4. Oncology Center, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the correlation of *ADPRT* rs1136410 polymorphism with the occurrence of non-small cell lung cancer (NSCLC) in Han nationality from northern Jiangsu. METHODS: A total of 283 patients with primary NSCLC of Han nationality in Northern Jiangsu were selected from the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University during Nov. 2015-Dec. 2018 as NSCLC group. A total of 210 healthy subjects underwent physical examination were included in control group. PCR-RFLP was utilized to determine the genotypes at *ADPRT* rs1136410 locus. Logistic regression model was used to evaluate the effect of polymorphism and its interaction with smoking on the occurrence of NSCLC. RESULTS: There was no statistical significance in age and gender between 2 groups ($P>0.05$). The proportion of smoker in NSCLC group was significantly higher than control group ($P<0.05$). TT, TC and CC genotypes were detected at rs1136410 locus of *ADPRT* gene. The frequency of TT, TC and CC

genotype were 41.9%, 44.8% and 13.3%, and those of allele T and C were 64.3% and 35.7% in control group. The frequency of TT, TC and CC genotype were 21.6%, 50.2% and 28.2%, and those of allele T and C were 46.6% and 53.4% in NSCLC group, respectively. The frequencies of

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81572349)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0516-85806335。

E-mail: xmghwp@163.com

通信作者:主任药师,副教授,硕士生导师。研究方向:临床药理学。电话:0516-85806335。E-mail: xzwydd@163.com

genotypes in 2 groups were in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$), while there was significant difference in genotype and allele frequencies between 2 groups ($P<0.05$). Compared with TT genotype, the risk of NSCLC in individuals carrying TC and CC genotypes raised by 1.179, 3.122 folds [$OR_{TC}=2.179$, 95%CI (1.435, 3.309), $P<0.05$; $OR_{CC}=4.122$, 95%CI (2.401, 7.075), $P<0.05$]. Compared with individuals carrying TT genotype, the risk of NSCLC occurrence in non-smokers carrying TC and CC genotypes increased by 0.371, 1.328 fold [$OR_{TC}=1.371$, 95%CI (0.927, 3.428), $P<0.05$; $OR_{CC}=2.328$, 95%CI (1.249, 4.622), $P<0.05$]; and the risk of NSCLC occurrence in smokers carrying TC and CC genotypes increased by 0.928, 2.182 folds [$OR_{TC}=1.928$, 95%CI (1.257, 2.957), $P<0.05$; $OR_{CC}=3.182$, 95%CI (1.760, 5.754), $P<0.05$]. CONCLUSIONS: The rs1136410 locus mutant genotype of *ADPRT* gene is the risk factor of NSCLC in Han nationality from Northern Jiangsu, and smoking raises this risk of NSCLC occurrence in individuals with mutation genotypes of *ADPRT* rs1136410.

KEYWORDS *ADPRT* gene; rs1136410; Single nucleotide polymorphism; Non-small cell lung cancer; Correlation; Smoking; Han nationality; Northern Jiangsu

肺癌是近年来发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1-3]。其中,非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占85%,且其确诊时大多患者已处于晚期,错失手术机会^[4-5],故其早期诊断至关重要。有研究发现,DNA修复能力下降是引发肺癌(包括NSCLC)的重要原因之一,DNA修复途径基因的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)可导致机体DNA修复能力下降,并增加患者对肿瘤的易感性^[6]。聚腺苷二磷酸核糖转移酶(*ADPRT*)又称聚腺苷酸二磷酸核糖基转移酶(*PARP*),其编码基因(*ADPRT*)是DNA修复途径中重要的修复基因^[7]。既往文献报道,该基因存在多个与恶性肿瘤易感性相关的SNP位点,但研究结果不一^[8-14]。其中,rs1136410位点是研究热点之一,其突变可增加胃癌发生的风险^[11],但可降低脑部肿瘤的发生率^[12]。Wang X等^[13]研究发现,*ADPRT*基因rs1136410位点多态性与我国北方人群肺癌的发生无关。Qin Q等^[14]的研究指出,该位点多态性可导致亚洲人群肺癌发生的风险增加,而与高加索人群肺癌的发生无关。目前尚未检索到*ADPRT*基因rs1136410位点多态性对我国苏北地区汉族人群NSCLC易感性影响的相关报道。为此,本研究以该类人群为研究对象,初步探讨了*ADPRT*基因rs1136410位点多态性与其NSCLC发生的相关性,旨在为NSCLC早期预防和诊断新标志物的寻找提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经徐州医科大学附属医院临床试验伦理委员会审查通过(批件号:XYFY2018-KL023-01),取样前所有受试者均知情同意并且签署了知情同意书。

1.1.1 NSCLC组 选取2015年11月—2018年12月于徐州医科大学附属医院就诊的原发性NSCLC的苏北地区患者283例,作为NSCLC组。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)汉族;(3)无血缘关系;(4)经病理学和/或组织学检查确诊为NSCLC(如肺腺癌、肺鳞癌等)。排除标准:(1)有肿瘤史者;(2)曾接受过手术或化疗者;(3)伴有其他严重疾病(如糖尿病,无法控制的高血压,最近6个月内出现过心力衰竭、心肌梗死等)者。其中,男性182例,女性101例;平均年龄(60.50 ± 7.32)岁;吸烟者176

例,非吸烟者107例;腺癌176例,鳞癌99例,类型不明确的8例;TNM分期I~II期80例,III~IV期203例。

1.1.2 对照组 选取同期于该院进行体检的健康者210例,作为对照组。纳入标准:(1)体检结果为健康,无肿瘤和/或内分泌及代谢性疾病;(2)与NSCLC组患者无血缘关系;(3)无肿瘤尤其是NSCLC家族史;(4)无明确职业性致癌因素接触史;(5)年龄、性别与NSCLC组患者匹配。排除标准:(1)有肿瘤史者;(2)三代以内亲属有肿瘤史者。其中,男性131例,女性79例;平均年龄(59.74 ± 8.85)岁;吸烟者101例,非吸烟者109例。

1.2 资料收集

本研究采用回顾性分析方法,收集并记录两组受试者的人口学资料,包括年龄、性别、个人疾病史、吸烟史等;采集NSCLC组患者的确诊信息。

1.3 *ADPRT*基因rs1136410位点多态性检测

所有受试者均抽取外周静脉血2 mL,采用Ezup柱式血液基因组DNA抽提试剂盒[生工生物工程(上海)有限公司],并参照说明书提取DNA,产物置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法(PCR-RFLP)进行基因分型。引物由生工生物工程(上海)有限公司设计并合成,上游引物:5'-GTTCTTC-CACCTCTCAACTCCCCCA-3',下游引物:5'-TGCTGC-TATCAGACCCTCCCCT-3'。反应体系(共 $25.0\text{ }\mu\text{L}$):DNA模板 $9.0\text{ }\mu\text{L}$, $10\times$ EasyTaq缓冲液 $5.0\text{ }\mu\text{L}$ (含 20 mmol/L 氯化镁), 10 mmol/L dNTP $5.0\text{ }\mu\text{L}$, $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ 上、下游引物各 $2.5\text{ }\mu\text{L}$, $5\text{ U}/\mu\text{L}$ EasyTaq DNA Polymerase $1.0\text{ }\mu\text{L}$ (除上、下游引物和DNA模板外,其余试剂均购自北京全式金生物技术有限公司)。反应条件: $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min , $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s , $62.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s , $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s , $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 再延伸 5 min ,共30个循环。酶切反应体系(共 $20.0\text{ }\mu\text{L}$): $10\text{ U}/\mu\text{L}$ Eci I 内切酶 $1.0\text{ }\mu\text{L}$ (美国New England Biolabs公司)、 $10\times$ 酶切缓冲液 $2.0\text{ }\mu\text{L}$ (美国New England Biolabs公司)、 0.1% 牛血清白蛋白 $2.0\text{ }\mu\text{L}$ (徐州微科曼得生物工程有限公司)、PCR产物 $10.0\text{ }\mu\text{L}$ 、灭菌双蒸水 $5.0\text{ }\mu\text{L}$,混匀后于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 消化 12 h 。取酶切产物 $10\text{ }\mu\text{g}$,行 2.0% 琼脂糖凝胶电泳(电压: 100 V ,时间: 40 min),于1600R型凝胶成像系统(上海天能科技有限公司)上成

像,确定各基因型。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。采用拟合优度 χ^2 检验分析受试者基因型频率是否符合Hardy-Weinberg平衡。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。建立Logistic回归模型分析ADPRT基因rs1136410位点多态性与肺癌发生的相关性,以经患者年龄、性别、吸烟史校正后的比值比(OR)和95%置信区间(CI)表示相对危险度。所有统计检验均为双侧概率检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组受试者的年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而NSCLC组吸烟者的比例显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组受试者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例(%)		平均年龄($\bar{x} \pm s$),岁	吸烟史,例(%)	
		男性	女性		吸烟	不吸烟
对照组	210	131(62.4)	79(37.6)	59.74 $\pm$ 8.85	101(48.1)	109(51.9)
NSCLC组	283	182(64.3)	101(35.7)	60.50 $\pm$ 7.32	176(62.2)	107(37.8)
t/χ^2		0.194		0.602	9.729	
P		0.660		0.753	0.002	

2.2 基因型分析结果

按“1.3”项下方法得ADPRT基因rs1136410位点PCR扩增产物的大小为311 bp。经Eci I酶切后,野生(TT)型酶切片段的大小为311 bp,突变杂合(TC)型酶切片段的大小为311、236、75 bp,突变纯合(CC)型酶切片段的大小为236、75 bp,详见图1。

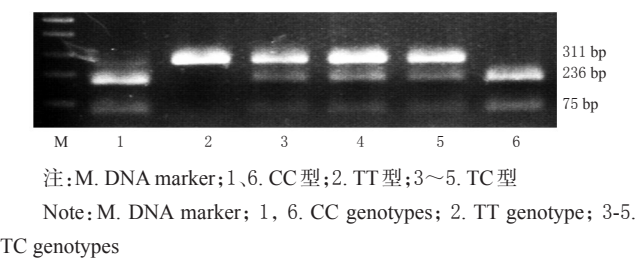


图1 ADPRT基因酶切产物电泳图

Fig 1 Electrophoresis of ADPRT enzyme restriction products

由图1可见,本研究共检出ADPRT基因rs1136410位点3种基因型:TT、TC、CC型。其中,对照组受试者TT、TC、CC型频率分别为41.9%、44.8%、13.3%,NSCLC组患者TT、TC、CC型频率分别为21.6%、50.2%、28.2%。两组受试者各基因型频率均符合Hardy-Weinberg平衡($P > 0.05$)。两组受试者上述基因型及等位基因频率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详

见表2。

表2 两组受试者ADPRT基因型和等位基因频率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the distribution of ADPRT genotype and allele between 2 groups [case(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		TT型	TC型	CC型	T	C
对照组	210	88(41.9)	94(44.8)	28(13.3)	270(64.3)	150(35.7)
NSCLC组	283	61(21.6)	142(50.2)	80(28.2)	264(46.6)	302(53.4)
χ^2		29.531			30.227	
P		<0.001			<0.001	

2.3 ADPRT基因rs1136410位点多态性与NSCLC发生的相关性

Logistic回归分析结果显示,ADPRT基因rs1136410位点多态性与NSCLC的发生有关。其中,与TT型个体比较,TC型个体发生NSCLC的风险增加了1.179倍,CC型个体发生NSCLC的风险增加了3.122倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3(表中,“*”表示该参数经年龄、性别、吸烟史校正)。

表3 ADPRT基因rs1136410位点多态性与NSCLC发生的相关性

Tab 3 Relationship of ADPRT rs1136410 polymorphism with the occurrence of NSCLC

基因型	OR(95%CI)	P	OR*(95%CI)	P*
TT型	1.000		1.000	
TC型	2.179(1.435,3.309)	0.001	2.620(1.279,5.364)	0.008
CC型	4.122(2.401,7.075)	0.010	3.895(1.606,9.447)	0.003

2.4 ADPRT基因rs1136410位点多态性与吸烟的交互作用对NSCLC发生的影响

既往研究表明,吸烟是诱发NSCLC的重要环境因素^[13],故本研究进一步探讨了ADPRT基因rs1136410位点多态性与吸烟的交互作用对NSCLC发生的影响。结果显示,与ADPRT基因rs1136410位点TT型不吸烟个体比较,TC型不吸烟个体发生NSCLC的风险增加了0.371倍,而吸烟个体发生NSCLC的风险增加了0.928倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CC型不吸烟个体发生NSCLC的风险增加了1.328倍,而CC型吸烟个体发生NSCLC的风险增加了2.182倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4(表中,“*”表示该参数经年龄、性别校正)。

3 讨论

ADPRT是重要的DNA修复基因,定位于人类染色体1q41~42,其编码多肽的长度约为113 kDa,该多肽由6个独立结构域组成,可通过对DNA缺口进行识别来修复DNA单链的断裂损伤^[14]。其中,位于该基因17外显子的rs1136410位点可发生非同义突变(即碱基T与C置换,致编码的缬氨酸变成丙氨酸),造成编码产物ADPRT酶催化结构域空间构象发生改变,使得其活性降低、DNA修复能力下降,最终增加肿瘤发生的风险^[15]。

表4 *ADPRT*基因rs1136410位点多态性与吸烟的交互作用对NSCLC发生的影响

Tab 4 Effects of the interaction of *ADPRT* rs1136410 polymorphism with smoking on the occurrence of NSCLC

基因型	OR(95%CI)	P	OR*(95%CI)	P*
TT型不吸烟个体	1.000		1.000	
TC型不吸烟个体	1.371(0.927,3.428)	0.007	1.365(1.254,3.349)	0.008
TC型吸烟个体	1.928(1.257,2.957)	0.003	2.169(1.423,3.304)	0.008
CC型不吸烟个体	2.328(1.249,4.622)	0.001	3.229(1.219,6.338)	<0.001
CC型吸烟个体	3.182(1.760,5.754)	0.003	3.931(2.281,6.775)	0.001

Bashir K等^[8]研究发现,携带突变纯合子(即CC型)的个体罹患甲状腺癌的风险增加;Alanazi M等^[16]的研究结果表明,携带突变杂合子(即TC型)的沙特阿拉伯人群罹患乳腺癌的风险增加,提示该位点可能与肿瘤的发生有关。为此,本研究初步探讨了该位点多态性与我国苏北汉族人群NSCLC发生的相关性。本研究采用PCR-RFLP法共检出了*ADPRT*基因rs1136410位点TT、TC、CC等3种基因型,两组受试者各基因型及等位基因频率比较,差异均有统计学意义。Logistic回归分析结果显示,该位点突变会增加我国苏北地区汉族人群NSCLC发生的风险,其突变基因型(TC、CC型)及突变等位基因(C等位基因)是NSCLC发生的危险因子,与相关研究的结果^[13-14]并不完全一致。笔者认为,一方面可能与受试者的不同地域、不同民族有关;另一方面也可能与受试者的不同肿瘤及病理类型有关。

此外本研究还发现,NSCLC组吸烟者的比例显著高于对照组,故进一步分析了*ADPRT*基因rs1136410位点基因型与吸烟的交互作用对NSCLC发生的影响。结果发现,携带C等位基因且合并吸烟的患者罹患NSCLC的风险亦显著增加。Zhang X等^[17]研究显示,吸烟可显著增加*ADPRT*基因rs1136410位点突变纯合型个体罹患肺癌的风险,且风险随吸烟指数的升高而增加;Anil S等^[18]也发现,吸烟可增加*ADPRT*基因rs1136410位点CC型个体罹患口腔鳞癌的风险。同时有文献指出,致癌剂(包括烟草致癌物)可直接引起DNA突变,亦能抑制DNA修复酶的活性、降低DNA修复能力,从而增加个体癌症发生的风险^[19]。由此可见,环境-基因交互作用对NSCLC发生的影响不能忽视,吸烟是导致*ADPRT*基因rs1136410位点突变个体发生NSCLC的重要环境因素,但具体机制还有待进一步研究证实。

综上所述,*ADPRT*基因rs1136410位点突变可增加我国苏北地区汉族人群NSCLC发生的风险,且吸烟可进一步增加该位点突变个体发生NSCLC的风险。但由于本研究样本量偏小,故本课题组将扩大样本量对上述结果予以证实,并进一步揭示*ADPRT*基因rs1136410位点突变对其蛋白质功能及酶活性影响的分子机制。

参考文献

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.

[2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.

[3] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.

[4] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.

[5] TORRE LA, SIEGEL RL, JEMAL A. Lung cancer statistics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-24223-1_1.

[6] YU T, XUE P, CUI S, et al. Rs3212986 polymorphism, a possible biomarker to predict smoking-related lung cancer, alters DNA repair capacity via regulating ERCC1 expression[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 6317-6330.

[7] ZHOU Q, ZOU BW, XU Y, et al. DNA repair gene polymorphisms and clinical outcome of patients with primary small cell carcinoma of the esophagus[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1539-1548.

[8] BASHIR K, SARWAR R, SAEED S, et al. Interaction among susceptibility genotypes of PARP1 SNPs in thyroid carcinoma[J]. *PLoS One*, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0199007.

[9] LIU K, JIANG Y. Polymorphisms in DNA repair gene and susceptibility to glioma: a systematic review and meta-analysis based on 33 studies with 15 SNPs in 9 genes[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(2): 263-274.

[10] HE W, LIU T, SHAN Y, et al. PARP1 polymorphisms increase the risk of gastric cancer in a Chinese population[J]. *Mol Diagn Ther*, 2012, 16(1): 35-42.

[11] HUA RX, LI HP, LIANG YB, et al. Association between the PARP1 Val762Ala polymorphism and cancer risk: evidence from 43 studies[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0087057.

[12] WANG H, ZHANG K, QIN H, et al. Association between PARP1 single nucleotide polymorphism and brain tumors[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2083-2089.

[13] WANG X, MA KW, ZHAO YG, et al. XRCC1 rs25487 polymorphism is associated with lung cancer risk in epidemiologically susceptible Chinese people[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 15530-15538.

[14] QIN Q, LU J, ZHU H, et al. PARP-1 Val762Ala polymorphism and risk of cancer: a meta-analysis based on 39 case-control studies[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0098022.

[15] YE F, CHENG Q, HU Y, et al. PARP-1 Val762Ala polymorphism is associated with risk of cervical carcinoma[J]. *PLoS One*, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0037446.

[16] ALANAZI M, PATHAN AA, ABDULJALEEL Z, et al.

《中医方剂大辞典》中含马钱子方剂的用药规律分析^Δ

宋云燕*,董 伟,梁新丽,欧丽泉,廖正根[#](江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004)

中图分类号 R286 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2262-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.20

摘 要 目的:为马钱子的临床合理使用及其药物剂型开发提供参考。方法:从《中医方剂大辞典》中收集整理含马钱子的方剂,将方名、方源、治疗疾病名、组成、用法用量、用药途径等信息录入 Access 2010 软件并建立数据库,根据用法将这些方剂的用药途径分为内服和外用,分别统计出内服/外用方剂所治疾病的频数;采用 SPSS Modeler 18.0 软件中的 Apriori 算法对含马钱子的复方进行药物组方规律分析。结果:共纳入含马钱子方剂 78 首,其中 42 首为内服方剂,33 首为外用方剂,3 首为既可内服又可外用的方剂。内服方剂主要用于治疗痿病、痹病、痔疮、肛瘘、筋骨疼痛等疾病;外用方剂主要用于治疗皮肤疾病、瘤、痞块等疾病;内服外用皆可的方剂主要用于治疗疮疡病、跌打损伤和骨折。在内服方剂中,马钱子常配伍乳香、没药、血竭、穿山甲、自然铜、当归、麻黄、草乌;在外用方剂中,马钱子常配伍赤芍、地黄、黄柏、黄连、黄芩、当归、白芷、全蝎。马钱子绝大多数经炮制后使用,且以麻油作辅料炮制为主(占 77.97%)。结论:含马钱子的方剂主要治疗疾病包括风湿痹痛、肢体瘫痪、跌打损伤、骨折以及痈疽肿毒、顽癣三类。马钱子在外用方剂中多配伍清热燥湿、凉血活血、止痛药,在内服方剂中多配伍活血化瘀药。此外,用麻油炮制马钱子是保证其安全性的重要措施。

关键词 马钱子;用药途径;主治疾病;组方规律;炮制;Apriori 算法

Analysis of Medication Rules of the Prescription Containing *Strychnos nuxvomica* in the Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescription

SONG Yunyan, DONG Wei, LIANG Xinli, OU Liquean, LIAO Zhenggen(Key Lab of Modern TCM Preparation, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the clinical use and dosage form development of *Strychnos nuxvomica*. METHODS: The prescriptions containing *S. nuxvomica* were collected and sorted from the *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescription*, and then formula name, prescription source, name of treatment disease, composition, usage and dosage, medication route were input into Access 2010 and database was established. According to the usage, these prescriptions were divided into internal use and external use, and the frequencies of diseases treated by internal/external use prescriptions were counted respectively. Apriori algorithm of SPSS Modeler 18.0 software was used to analyze the drug combination rule of compound prescription containing *S. nuxvomica*. RESULTS: A total of 78 prescriptions were included, of which 42 were oral prescriptions, 33 were external prescriptions and 3 were both oral and external prescriptions. Internal prescriptions were used to treat diseases such as atrophy-flaccidity disease, arthralgia, hemorrhoids, anal fistula, bones and muscles pain. The external prescriptions were mainly used to treat skin diseases, tumors, lump. Internal and external prescriptions could treat sore, injuries and fractures. In internal

Association between PARP-1 V762A polymorphism and breast cancer susceptibility in Saudi population[J]. *PLoS One*, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0085541.

[17] ZHANG X, MIAO X, LIANG G, et al. Polymorphisms in DNA base excision repair genes ADPRT and XRCC1 and risk of lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(3): 722-726.

[18] ANIL S, GOPIKRISHNAN PB, BASHEER AB, et al. Association of poly (ADP-ribose) polymerase 1 variants with oral squamous cell carcinoma susceptibility in a South Indian population[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(8): 4107-4111.

[19] MUNNIA A, GIESE RW, POLVANI S, et al. Bulky DNA adducts, tobacco smoking, genetic susceptibility, and lung cancer risk[J]. *Adv Clin Chem*, 2017. DOI: 10.1016/bs.acc.2017.01.006.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660757);江西省主要学科学术和技术带头人资助项目(No.20162BCB22015)

* 硕士研究生。研究方向:中药学。E-mail: yy201973@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药制剂及新剂型。电话:0791-87118658。E-mail: lyzlyg@163.com

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-05-27)

(编辑:张元媛)