

· 方药研究 ·

基于数据挖掘和网络药理学探索《广瘟疫论》与《温热暑疫全书》的用药规律及作用机制*

李宁杰¹ 孟夏¹ 狄伟^{2▲} 唐挺²

摘要 目的:基于数据挖掘和网络药理学方法,探究《广瘟疫论》及《温热暑疫全书》中治疗疫病处方的组方特点,并以新型冠状病毒肺炎(NCP)为例,探讨其作用机制,为现代临床研究疫病提供思路。**方法:**收集《广瘟疫论》及《温热暑疫全书》中治疗疫病以祛邪为主的方剂,借助古今医案云平台 V2.35,采用统计、关联、聚类及复杂网络分析等模块,对药物配伍规律进行数据挖掘,获得核心组方;再借助生物信息平台,如 TCMSp、GeneCards、Cytoscape3.9.1、String、DAVID 等进行成分检索、靶点构建、核心基因及通路分析等。**结果:**①共收集 77 首治疗方,包括 109 味中药,其药性多属寒、微寒,药味以苦、甘为主,主要归经为肺、脾、胃经;关联分析得到共现度高的药物组合为:黄芩-甘草,生姜-甘草,黄连-黄芩,枣-生姜等;聚类分析得到 2 种不同功用的聚类组合,通过四类模块分析出 3 味药物的核心组方:黄连-黄芩-甘草。②生信分析(网络药理学)得到核心组方 42 个有效活性成分,作用于 NCP 有 34 个靶标;得到 GO 富集分析结果 216 个和 KEGG 通路 90 条($P<0.05$)。**结论:**《广瘟疫论》及《温热暑疫全书》治疗疫病的核心组方包括黄芩、黄连、甘草,其活性成分借助 CASP3、RELA、IL6、HIF1A、FOS、VEGFA 等靶点,通过癌症信号、脂类等通路减轻炎症损伤、调控细胞及因子来达到治疗作用。

关键词 网络药理学;疫病;《广瘟疫论》;《温热暑疫全书》;作用机制

疫病一种严重威胁人类生命健康的疾病,人类在自身发展的历史长河中,无时不在与疫病斗争。中医药在中国使用几千年,有着悠久的历史,古代医家积累的丰富的防疫经验,尤其是明清时期“温病”学说的兴盛,使中医药对“疫病”的诊疗和认识都有了极大提高,对近年来疫病的治疗仍有一定的指导意义。新型冠状病毒肺炎是 2019 年以来出现的呼吸道疾病大流行,属于中医学“疫病”范畴^[1]。本研究通过古今医案云平台及网络药理学对《广瘟疫论》与《温热暑疫全书》中治疗疫病的处方进行多层次、多方面的系统分析,得出核心组方及药物与疾病(以新型冠状病毒肺炎为例)靶点的通路所在,以期为现代临床研究疫病提供思路。

※基金项目 贵州省中医药管理局中医药防控新冠肺炎专项科研课题(No.QZYYXG-2021-1);贵州中医药大学研究生教育创新计划自然科学项目(No.YCXZR2021002)

▲通信作者 狄伟,男,医学博士,硕士研究生导师。主要从事中医皮肤病学疾病的临床研究。E-mail:diwei203@163.com

•作者单位 1.贵州中医药大学(贵州 贵阳 550000);2.贵州中医药大学第一附属医院(贵州 贵阳 550000)

1 数据挖掘方法与结果

1.1 资料与方法

1.1.1 资料来源 本文所统计处方来源于《广瘟疫论》与《温热暑疫全书》。

1.1.2 纳入标准 ①用于治疗疫病的处方;②以祛邪为主的处方。

1.1.3 排除标准 ①重复的处方;②处方中含有 2020 年版《中华人民共和国药典》未收录的中药。

1.1.4 数据规范及预处理 ①将《广瘟疫论》与《温热暑疫全书》符合要求的处方录入古今医案云平台 V2.35;②对中药进行规范化处理,如丹皮统一为牡丹皮,犀牛角统一为水牛角,山梔统一为梔子,姜统一为生姜,大枣统一为枣,元参统一为玄参,花粉统一为天花粉,炙甘草统一为甘草,桔红统一为橘红,蓝叶统一为大青叶,龙眼肉统一为桂圆肉,白茯苓统一为茯苓等。

1.1.5 数据分析方法 使用古今医案云平台 V2.35 数据挖掘板块中统计分析功能对纳入的处方中单味中药的频次、四气五味进行统计,得出分布图。使用

关联、聚类、复杂网络等模块进行关联度、聚类程度、新组方分析。

1.2 结果

1.2.1 药物频次及统计 共收集处方共125首,其中《广瘟疫论》含处方共83首,《温热暑疫全书·疫病方论》含处方42首,根据纳入、排除标准进行筛选,最终共纳入处方77首,涉及中药109味。甘草、黄芩、大黄、生姜、黄连、大枣、人参、柴胡、白芍、知母为使用频次排名前10位的中药,其药性以寒、微寒为主;药味以苦、甘居多;归经多涉及肺、脾、胃经,见表1。

表1 77首处方中使用频次排名前10位的中药

| 序号 | 中药名称 | 频次 | 百分比 (%) | 四气 | 五味 | 归经 |
|----|------|----|---------|----|------|--------------|
| 1 | 甘草 | 44 | 57.14 | 平 | 甘 | 心、肺、脾、胃 |
| 2 | 黄芩 | 29 | 37.66 | 寒 | 苦 | 肺、胆、脾、大肠、小肠 |
| 3 | 大黄 | 22 | 28.57 | 寒 | 苦 | 脾、胃、大肠、肝、心包 |
| 4 | 生姜 | 22 | 28.57 | 微温 | 辛 | 肺、脾、胃 |
| 5 | 黄连 | 20 | 25.97 | 寒 | 苦 | 心、脾、胃、肝、胆、大肠 |
| 6 | 大枣 | 14 | 19.48 | 温 | 甘 | 脾、胃 |
| 7 | 人参 | 13 | 16.88 | 平 | 甘、微苦 | 脾、肺、心 |
| 8 | 柴胡 | 13 | 16.88 | 微寒 | 苦 | 肝、胆 |
| 9 | 白芍 | 13 | 16.88 | 微寒 | 苦、酸 | 肝、脾 |
| 10 | 知母 | 11 | 14.29 | 寒 | 苦、甘 | 肺、胃、肾 |

1.2.2 关联分析 在关联分析中设置置信度 ≥ 0.5 ,且支持度 ≥ 0.10 ^[2],结果显示,77首处方中关联度较高的药物组合为:甘草-黄芩,黄芩-甘草,生姜-甘草,黄芩-黄连,黄连-黄芩,大枣-生姜等,见表2。

1.2.3 聚类分析 在聚类分析中,距离设置为欧氏距离,方法设置最长距离,得到2个聚类处方。聚1类:甘草、黄芩、黄连。聚2类:柴胡、人参、大枣、生姜、知母、白芍、大黄、甘草。见图1。

1.2.4 复杂网络分析 对77首处方进行复杂网络分析功能,分析类型选择为多尺度的backbone网络算法,通过中药-中药对应,设置边权重为10,置信度为0.8,得到77首的核心方药组成为:黄芩、黄连、甘草,见图2。

2 网络药理学方法与结果

2.1 资料与方法

2.1.1 核心组方药物有效成分及对应靶点筛选 在TCMSP平台(<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)中检索黄芩-黄连成分(因甘草为调和药,故不予分析)^[3],以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 为限制点,通过perl脚本匹配

表2 77首处方药物关联分析(置信度 ≥ 0.5 ,支持度 ≥ 0.10)

| 中药 | 中药 | 支持度 | 置信度 | 提升度 | 共现度 |
|----|----|------|------|------|-----|
| 甘草 | 黄芩 | 0.29 | 0.50 | 1.33 | 22 |
| 黄芩 | 甘草 | 0.29 | 0.76 | 1.33 | 22 |
| 生姜 | 甘草 | 0.21 | 0.73 | 1.28 | 16 |
| 黄芩 | 黄连 | 0.19 | 0.52 | 2.00 | 15 |
| 黄连 | 黄芩 | 0.19 | 0.75 | 1.99 | 15 |
| 大枣 | 生姜 | 0.18 | 0.93 | 3.25 | 14 |
| 生姜 | 大枣 | 0.18 | 0.64 | 3.29 | 14 |
| 大枣 | 甘草 | 0.16 | 0.80 | 1.40 | 12 |
| 黄连 | 甘草 | 0.16 | 0.60 | 1.05 | 12 |
| 人参 | 甘草 | 0.14 | 0.85 | 1.49 | 11 |
| 柴胡 | 甘草 | 0.13 | 0.77 | 1.35 | 10 |
| 知母 | 甘草 | 0.13 | 0.91 | 1.59 | 10 |
| 石膏 | 甘草 | 0.13 | 0.91 | 1.59 | 10 |
| 芒硝 | 大黄 | 0.12 | 1.00 | 3.50 | 9 |
| 羌活 | 甘草 | 0.12 | 1.00 | 1.75 | 9 |
| 栀子 | 黄芩 | 0.10 | 0.80 | 2.12 | 8 |
| 柴胡 | 生姜 | 0.10 | 0.62 | 2.17 | 8 |
| 柴胡 | 黄芩 | 0.10 | 0.62 | 1.65 | 8 |
| 桔梗 | 甘草 | 0.10 | 1.00 | 1.75 | 8 |

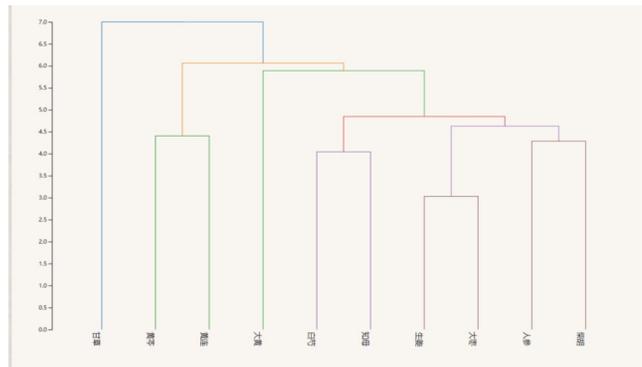


图1 77首处方中药物聚类分析

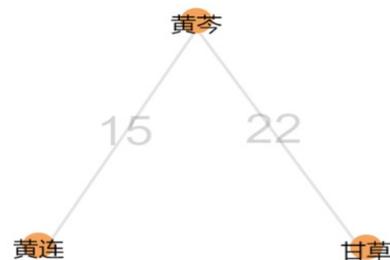


图2 77首处方中药物复杂网络分析

有效成分对应的靶点,在Uniprot数据(<https://www.uniprot.org/>)中匹配有效靶点的symbol。

2.1.2 疾病靶点获取 在Genecards (<https://www.genecards.org/>)数据库中,以“novel coronavirus pneumonia(NCP)”为关键词进行检索^[4],得到疾病靶点。

2.1.3 构建药物-疾病靶点韦恩图与药物-有效成

分-作用靶点网络图 在 Venn 平台 (<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>) 中输入疾病与药物的靶点,取交集后得到韦恩图。在 Cytoscape 3.9.1 软件中,输入药物、成分及药物-疾病靶点,构建网络图。

2.1.4 构建蛋白互作(PPI)网络 在 STRING 平台 (<https://string-db.org>) 中对药物-疾病交集靶点进行 PPI 网络构建,设置信度 score \geq 0.700 并隐藏游离节点。

2.1.5 GO 生物功能及 KEGG 信号通路富集分析 在 DAVID (<https://david.ncicrf.gov/>) 数据库中^[5],对药物-疾病交集靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析,设富集结果 $P < 0.05$ 时有统计学意义。使用微生信作图平台对富集结果 P 值由小到大排列的 GO 生物功能前 10 条及 KEGG 信号通路前 20 条富集结果制作气泡图进行可视化分析^[6-7]。

2.2 网络药理学结果

2.2.1 核心组方有效成分和对应靶点 根据设定限制,得到活性成分 50 个,进行靶点配对后,得到有效活性成分 42 个,其中黄芩为 31 个,黄连为 11 个;105 个总靶点,重复 2 个,得到 103 个最后靶点。见表 3。

2.2.2 疾病靶点 在 GeneCards 数据库并结合文献检索,共获得疾病靶点 1311 个。

2.2.3 韦恩图及药物-成分-靶点图 通过 venn 在线作图平台,获得药物成分相关靶点及疾病相关靶点韦恩图,其中药物-疾病交集靶点为 34 个,如图 3 所示。药物-活性成分-作用靶点网络图(见图 4)中, HQ 代表黄芩, HQ1~HQ29 代表其成分;黄连以 HL 表示, HL1~HL9 代表其成分;黄芩、黄连共有成分以 A1、A2 表示。

表 3 核心处方有效活性成分相关信息

| 编号 | 有效成分 | OB | DL | 来源 | 编号 | 有效成分 | OB | DL | 来源 |
|----|--|--------|------|----|----|---|--------|------|----|
| 1 | 小檗碱(berberine) | 36.86 | 0.78 | 黄连 | 22 | 丹参皂苷元(Salvigenin) | 49.07 | 0.33 | 黄芩 |
| 2 | 黄柏酮(Obacunone) | 43.29 | 0.77 | 黄连 | 23 | 5,2,6-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮(5,2',6'-Trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone) | 45.05 | 0.33 | 黄芩 |
| 3 | 小檗红碱(berberubine) | 35.74 | 0.73 | 黄连 | 24 | 二氢喹啉素 A(dihydroroxylin A) | 38.72 | 0.23 | 黄芩 |
| 4 | 表小檗碱(epiberberine) | 43.09 | 0.78 | 黄连 | 25 | 黄芩黄酮 II (Skullcapflavone II) | 69.51 | 0.44 | 黄芩 |
| 5 | (R)-氨基丁酸((R)-Canadine) | 55.37 | 0.77 | 黄连 | 26 | 奥罗西林 A(oroxylin a) | 41.37 | 0.23 | 黄芩 |
| 6 | 氧化小檗碱(Berlambine) | 36.68 | 0.82 | 黄连 | 27 | 麦芽孢子苷(Panicolin) | 76.26 | 0.29 | 黄芩 |
| 7 | 黄麻苷 A(Corchoroside A_qt) | 104.95 | 0.78 | 黄连 | 28 | 5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮(5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone) | 36.56 | 0.27 | 黄芩 |
| 8 | 广玉兰内酯(Magnograndiolide) | 63.71 | 0.19 | 黄连 | 29 | 新黄芩素(NEOBAICALEIN) | 104.34 | 0.44 | 黄芩 |
| 9 | 黄藤素(palmatine) | 64.60 | 0.65 | 黄连 | 30 | 二氢喹啉素(DIHYDROOROXYLIN) | 66.06 | 0.23 | 黄芩 |
| 10 | 槲皮素(querctetin) | 46.43 | 0.28 | 黄连 | 31 | β -谷甾醇(beta-sitosterol) | 36.91 | 0.75 | 黄芩 |
| 11 | 黄连碱(coptisine) | 30.67 | 0.86 | 黄连 | 32 | 谷甾醇(sitosterol) | 36.91 | 0.75 | 黄芩 |
| 12 | 金合欢素(acacetin) | 34.97 | 0.24 | 黄芩 | 33 | 去甲汉黄芩素(Norwogonin) | 39.40 | 0.21 | 黄芩 |
| 13 | 汉黄芩素(wogonin) | 30.68 | 0.23 | 黄芩 | 34 | 5,2'-二羟基-6,7,8-三甲氧基黄酮(5,2'-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone) | 31.71 | 0.35 | 黄芩 |
| 14 | (2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基苯并吡喃-4-酮[(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one] | 55.23 | 0.20 | 黄芩 | 35 | 儿茶素(ent-Epicatechin) | 48.96 | 0.24 | 黄芩 |
| 15 | 黄芩素(baicalein) | 33.52 | 0.21 | 黄芩 | 36 | 豆甾醇(Stigmasterol) | 43.83 | 0.76 | 黄芩 |
| 16 | 5,8,2'-三羟基-7-甲氧基黄酮(5,8,2'-Trihydroxy-7-methoxyflavone) | 37.01 | 0.27 | 黄芩 | 37 | 黄连碱(coptisine) | 30.67 | 0.86 | 黄芩 |
| 17 | 5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮(5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone) | 33.82 | 0.45 | 黄芩 | 38 | 超丙烯(Supraene) | 33.55 | 0.42 | 黄芩 |
| 18 | 红花素(Carthamidin) | 41.15 | 0.24 | 黄芩 | 39 | 迪奥普(Diop) | 43.59 | 0.39 | 黄芩 |
| 19 | 2,6,2,4-四羟基-6-甲氧基茶茛(2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychaleone) | 69.04 | 0.22 | 黄芩 | 40 | 表小檗碱(epiberberine) | 43.09 | 0.78 | 黄芩 |
| 20 | 二氢黄芩苷(Dihydrobaicalin_qt) | 40.04 | 0.21 | 黄芩 | 41 | 11,13-二十碳二烯酸甲酯(11,13-Eicosadienoic acid,methyl ester) | 39.28 | 0.23 | 黄芩 |
| 21 | 黄烷酮[Eriodyctiol(flavanone)] | 41.35 | 0.24 | 黄芩 | 42 | 半枝莲种素(rivularin) | 37.94 | 0.37 | 黄芩 |

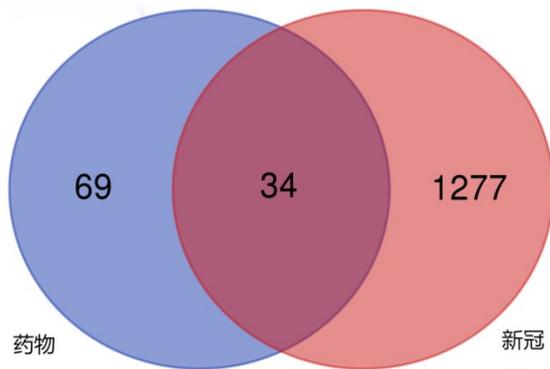


图3 核心组方药物-疾病交集靶点图

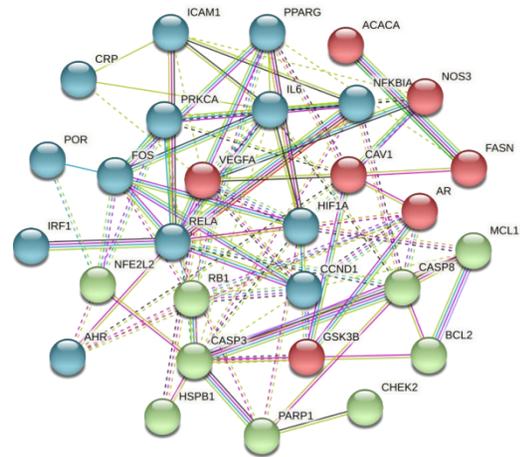


图5 核心组方药物-疾病交集靶点蛋白互助网络图(PPI)

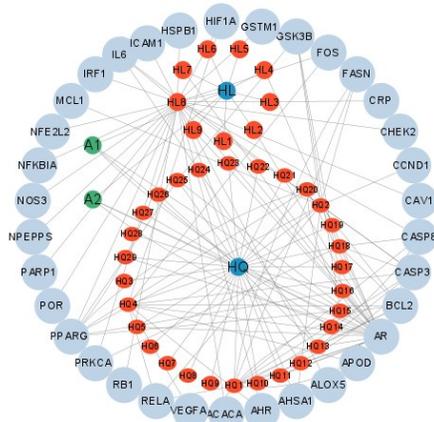


图4 核心组方药物-活性成分-作用靶点网络图

表4 核心组方药物-疾病交集靶点的蛋白互作关键基因表

| 关键靶点 | DC | BC | CC |
|-----------------|----|-----------|------------|
| 半胱天冬酶-3(CASP3) | 14 | 137.62064 | 0.60869560 |
| Rela原癌基因(RELA) | 13 | 125.92511 | 0.62222224 |
| 白介素-6(IL6) | 11 | 59.90166 | 0.59574467 |
| 缺氧诱导因子(HIF1A) | 11 | 59.43391 | 0.60869560 |
| 低聚果糖(FOS) | 9 | 53.49466 | 0.54901963 |
| 血管内皮生长因子(VEGFA) | 9 | 50.73608 | 0.54901963 |

2.2.4 蛋白互作(PPI)网络 根据限定置信度score≥0.700,去除游离基因,见图5。从图分析可知,共有34个节点,89条边,平均节点度5.24,平均局部聚类系数0.452。根据 Cytoscape analyzer 计算出网络中每个节点的拓扑性质,共筛选出度中心性(Degree Centrality, DC)>6、介数中心性(Betweenness Centrality, BC)>31及接近中心性(Closeness Centrality, CC)>0.5的关键基因6个,包括 CASP3、RELA、IL6、HIF1A、FOS、VEGFA,其拓扑数据见表4。

2.2.5 GO富集分析 得到140条生物过程(BP),包括血管内皮细胞迁移的积极调节、对药物的反应、细胞对缺氧的反应等;38条细胞组成(CC),涉及胞浆、细胞质、核质、染色质等;38条分子功能(MF),包括酶结合、转录因子结合、泛素蛋白连接酶结合等。见图6、图7、图8。

2.2.6 KEGG富集分析 得到90条的KEGG信号通路(P<0.05),绘画出前20条通路(根据P值大小),主要涉及脂质和动脉粥样硬化通路、卡波西肉瘤相关性

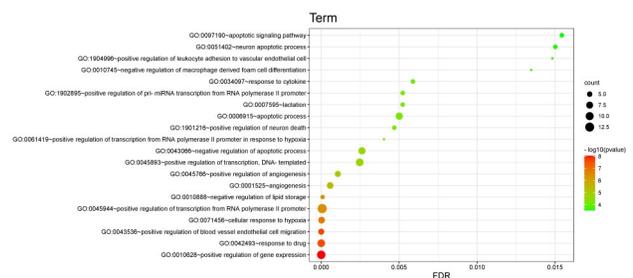


图6 核心组方药物-疾病交集靶点前20条生物过程富集图

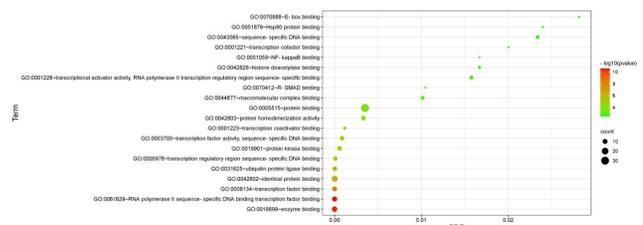


图7 核心组方药物-疾病交集靶点前20条细胞组成富集图

疱疹病毒感染通路、AGE-RAGE信号通路等,见图9。

3 讨论

本研究可以得出,甘草、黄芩、大黄、生姜、黄连、大枣、人参、柴胡、白芍、知母为治疗疫病的处方中使

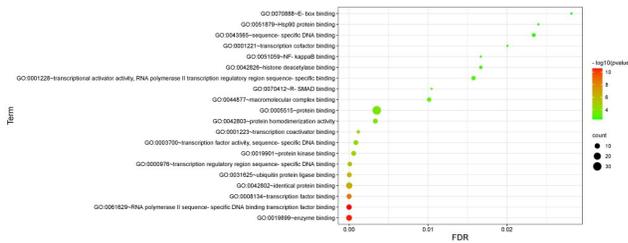


图8 核心组方药物-疾病交集靶点前20条分子功能富集图

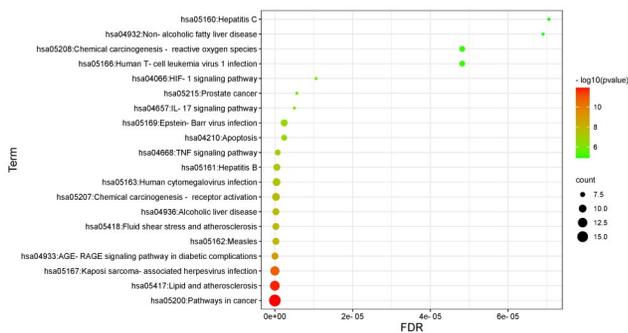


图9 核心组方药物-疾病交集靶点 KEGG 富集分析图

用频率较高的药物。基于现代药理对中药成分研究分析发现,甘草^[8]、黄芩^[9]、大黄^[10]、生姜^[11]、黄连^[12]、大枣^[13]、人参^[14]、柴胡^[15]、白芍^[16]、知母^[17]这些药物具有一定的阻断炎症介质、抑制细菌及病毒活性、抗氧化、刺激免疫系统等作用。疫病属于“温病”范畴,故以热证居多,“热者寒之”,故其用药以寒性药为主,与本研究结果相符。温热之邪最易伤津耗液,故治疗中需遵“留得一分津液,便有一分生机”之旨,时时顾护阴液。本研究发现,治疗疫病的药物之药味以苦、甘为主,与药性搭配为苦寒、甘寒等类,其中苦能坚阴,甘能补、能缓,苦寒直折以泻火存阴,甘寒清热且能养阴生津。而“温邪上受,首先犯肺”,故其治疗的药物主要归肺经;而脾、胃在五行上属土,土为金之母,可与肺金在生理、病理上相互影响,故疫病治疗的药物还主要归脾、胃经,既体现顾护中焦的思路,又体现中医整体辨证的特色。本研究还得出以黄芩、黄连、甘草、生姜、大枣、人参、柴胡等为主的药物组合,其中有小柴胡汤及黄连解毒汤的加减方,可以治疗少阳郁热或阳明热盛之证候,因此可看出,前人治疗疫病以疏通枢机、清解内热、调理脾胃为主的治疗思路。所得的2个聚类处方与药物关联分析联系密切,处方类似,不予以重复分析。复杂网络分析得出的处方与前者聚类处方相契合,为甘草、黄芩、黄连,以清热解毒燥湿为主要功效。

本研究得出新处方黄芩-黄连,具有黄芩素、汉黄芩素、金合欢素、黄连素等成分。有学者在实验动物中发现,黄芩素及汉黄芩素、金合欢素、黄连素^[18-22]具有抑制炎症介质、减轻肺细胞损伤、调节免疫系统等作用。本研究得出的新处方与NCP存在6个核心基因。①CASP3(半胱天冬酶-3)具有调控肺细胞凋亡的作用^[23-24];②RELA(Rela原癌基因)具有调控中性粒细胞凋亡的作用^[25];③IL6(白细胞介素-6)作为新型冠状病毒肺炎治疗指南新增的炎症检测指标,具有反应快的特点,并且与CRP和PCT生成有关,与炎症风暴的形成及其所致的严重呼吸及其他系统的损伤联系密切^[26];④HIF1A(缺氧诱导因子1- α)与巨噬细胞具有重要联系,与肺泡细胞凋亡、预防肺气肿、维持正常肺泡结构密切相关^[27];⑤FOS(原始癌基因c-Fos)与炎症介质的合成密切联系^[28];⑥VEGFA(血管内皮生长因子A)与肺组织成纤维细胞的形成相关^[29]。本研究通过富集分析得出新处方治疗NCP存在的可能通路有AGE-RAGE信号通路、脂质和动脉粥样硬化通路、卡波西肉瘤相关性疱疹病毒感染通路。有研究^[30]发现,RAGE免疫蛋白主要存在于肺组织,当其分泌到细胞外基质时,对肺泡结构的维持、I型肺泡细胞的发展有重要意义;AGE是还原糖单糖与蛋白游离氨基非酶反应的产物,与细胞外基质相关蛋白结合后可以使胶原纤维变性从而增加组织硬度,当RAGE与AGE结合后,RAGE活性减弱,可使肺组织纤维化程度加重、肺功能降低,同时RAGE阻断的炎症介质,会加重炎症产生,进一步损伤肺组织。有学者^[31]表明,卡波西肉瘤相关性疱疹病毒感染通路是机体炎症反应的重要通路之一,人类疱疹病毒-8侵入机体时,宿主细胞相关蛋白表达,产生一系列炎症反应。脂质和动脉粥样硬化通路与血流动力学相关,但同时介导肺系炎症的产生。研究^[32]表明,对于哮喘合并甘油三酯异常的小鼠模型,当控制甘油三酯的产生时,小鼠气道炎症反应降低。肺动脉高压不同程度的升高,则动脉粥样硬化也会发生相应变化,二者存在正相关^[33]。

总之,古今医案云平台是一个理论与临床相结合的平台,学习名医名家的经验方便快捷,实用且接近临床,为进一步提升临床水平提供了很好的渠道。同时,网络药理学作为研究中药原理的新介质,随着科学的进步能发现更多的新成分、靶点、蛋白、通路,对临床新药的研发和课题的设计有很大的建设作用。综上所述,本研究通过古今医案云平台得出的新组方,存在抗炎因子黄芩素、汉黄芩素、金合欢素、黄连

素等成分,在治疗新型冠状病毒肺炎存在多靶点、多通路,可抑制炎症介质,最终达到治疗新型冠状病毒肺炎的作用。但是,由于收集的处方样本量较少,需进一步探索。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J]. 中国医药, 2020, 15(10): 1494-1499.

[2] 林甲祥, 巫建伟, 陈崇成, 等. 支持度和置信度自适应的关联规则挖掘[J]. 计算机工程与设计, 2018, 39(12): 3746-3754.

[3] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1): 13.

[4] 涂文玲, 朱景茹, 李墨辞, 等. 基于网络药理学研究黄芪-白术治疗新冠肺炎的作用机制[J]. 福建中医药, 2021, 52(2): 1-5, 20.

[5] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216-W221.

[6] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. OMICS, 2012, 16(5): 284-287.

[7] LUO W, BROUWER C. Pathview: an R/Bioconductor package for pathway-based data integration and visualization [J]. Bioinformatics, 2013, 29(14): 1830-1831.

[8] 王波, 王丽, 刘晓峰, 等. 中药甘草成分和药理作用及其现代临床应用的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(2): 316-320.

[9] 杨颖, 田景振, 陈智. 炮制对黄芩药理作用与化学成分影响研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 230-235.

[10] 郭子霞, 张丹参, 李炜. 大黄对溃疡性结肠炎治疗作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9): 655.

[11] 董艳, 姚魁武, 王阶. 辨姜及其炮制品药理和临床运用特点[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2020-2024.

[12] 刘鸿. 以黄连药理作用英译为探讨中医药国际传播困境与对策分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(3): 502-504, 509.

[13] 杨利军. 金丝小枣三萜类化合物的提取和鉴定以及抗前列腺癌活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.

[14] 杨娅楠, 张芳, 吴崇明. 来源于五加科中药通过调节肠道菌群发挥药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(1): 308-316.

[15] 程玉鹏, 姜丽丽, 王语哲, 等. 柴胡皂苷 a 药理学研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 24-27.

[16] 徐佳新, 许凌, 曹勇, 等. 中药白芍现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5486-5495.

[17] 白浩东, 张子东, 苏慧琳, 等. 炮制对知母化学成分及药理作用影

响的研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2159-2163.

[18] ZHI H J, JIN X, ZHU H Y, et al. Exploring the effective materials of flavonoids-enriched extract from *Scutellaria baicalensis* roots based on the metabolic activation in influenza A virus induced acute lung injury [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 177: 112876.

[19] 朱晓琳, 赵海燕, 杨吉林. 黄芩素对重症急性胰腺炎大鼠肺组织损伤的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(1): 37-40.

[20] WANG C Y, CUI C C. Inhibition of lung cancer proliferation by wogonin is associated with activation of apoptosis and generation of reactive oxygen species [J]. Balkan Med J, 2019, 37(1): 29-33.

[21] 马纳, 李亚静, 范吉平. 金合欢素药理研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(10): 1591-1595.

[22] 武晓灵. 盐酸小檗碱对 ARDS 肺组织炎症反应和 suPAR 表达水平的影响[D]. 武汉: 武汉大学, 2018.

[23] 王笑, 李鑫, 杨学刚, 等. 非小细胞肺癌微波消融术后血清 Caspase-4 变化及意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(2): 218-222.

[24] 陈敬信, 王小玲. 肺结节组织中 Caspase 3 和 Caspase 9 蛋白表达在良恶性诊断及肺癌临床病理特征中的价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 92-95.

[25] 李同林, 秦克, 宫帅. miR-7-5p 调控 NF- κ B/RelA 信号通路对 II 型肺泡上皮细胞间质转化的作用机制研究[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(1): 17-23.

[26] 唐劲松, 宣春, 林景涛, 等. C-反应蛋白、白介素-6 及降钙素原检测在新冠肺炎中的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 839-841.

[27] 陈岑. CD39⁺调节性 T 细胞通过自噬和 ERK/FOS 通路减轻 LPS 诱导的急性肺损伤[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.

[28] 曾慈梅, 欧宗兴, 沈彬, 等. HIF-1 α 和 TGF- β 1 在人胚肺成纤维细胞内的表达及 IL-4、INF- γ 对其表达的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(8): 718-724.

[29] 侯佳林, 李龙. 血管内皮生长因子在特发性肺纤维化中发病机制的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2022, 36(4): 311-315.

[30] 丁丽丽, 蔡暖暖, 陈丽瑾, 等. 血清 HMGB1、LTBP2、AGE/RAGEs 水平与特发性肺纤维化患者肺功能及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 470-475.

[31] 王心琛, 桂思语, 华玮, 等. KSHV 信号膜蛋白 K15 的致病机制[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(2): 333-336.

[32] 张燕. 慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者合并动脉粥样硬化的临床特征及高危因素分析[D]. 泸州: 西南医科大学, 2019.

[33] 刘杰仪. 甘油三酯在哮喘气道炎症中的作用及机制探讨[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.

(收稿日期: 2023-02-28)

(本文编辑: 黄明愉)