

基于临床数据和网络药理学探讨中药治疗肺结核的用药规律及作用机制

李池川¹, 杨晓佳², 陈洁¹, 孙辉¹, 赵双丽¹, 朱燕丽¹, 刘媛^{1*}

1. 昆明市第三人民医院, 云南 昆明 650041

2. 昆明市第二人民医院, 云南 昆明 650201

摘要: 目的 通过数据挖掘和网络药理学方法分析中药治疗肺结核的用药规律和作用机制。方法 采用 Excel 2010、SPSS Modeler 18.0 和 SPSS Statistics 24.0 软件对昆明市第三人民医院 2019 年 1 月—2020 年 8 月肺结核患者的中药处方进行频数分析和关联规则分析; 运用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 筛选核心药团的活性成分, 整合 GeneCards 数据库中肺结核的作用靶点, 并获得交集靶点。利用 STRING 数据库构建靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络; 通过 DAVID 6.8 数据库将共同靶点进行基因本体 (GO) 分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。结果 共纳入处方数 2 648 份, 中药 164 种。从排名前 10 位的高频中药中进行关联规则分析得出置信度最高的核心药团为“百部-党参-茯苓”。核心药团共筛选出 59 个活性成分和 153 个潜在靶点, 并确定 24 个治疗肺结核的核心靶点。GO 富集得出 141 条结果, KEGG 分析得出 94 条通路。结论 百部-党参-茯苓可能是通过干预炎症反应、细胞凋亡从而起到治疗肺结核的作用。

关键词: 网络药理学; 数据挖掘; 用药规律; 肺结核; 百部; 党参; 茯苓

中图分类号: R978.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)03-0466-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.004

Exploring the medication rule and mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of pulmonary tuberculosis based on clinical data and network pharmacology

LI Chi-chuan¹, YANG Xiao-jia², CHEN Jie¹, SUN Hui¹, ZHAO Shuang-li¹, ZHU Yan-li¹, LIU Yuan¹

1. The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China

2. The Second People's Hospital of Kunming, Kunming 650201, China

Abstract: Objective Data mining and network pharmacology methods were used to analyze the medication rule of Chinese medicine in treatment of pulmonary tuberculosis. **Methods** Excel 2010, SPSS Modeler 18.0, and SPSS Statistics 24.0 software were used to conduct frequency analysis and association rule analysis on the prescriptions of traditional Chinese medicine for pulmonary tuberculosis patients in The Third People's Hospital of Kunming from January 2019 to August 2020. The active components of core drug group were screened by TCMSP, and the action targets of tuberculosis in GeneCards database were integrated, and the intersection targets were obtained. PPI network was constructed using STRING database. Action targets were analyzed using the DAVID 6.8 database for gene ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. **Results** A total of 2 648 prescriptions including 164 kinds of Traditional Chinese medicine were included. The core drug group with the highest confidence was “*Stemona Radix - Codonopsis Radix - Poria*” by association rule analysis among the top 10 high-frequency Chinese medicines. A total of 59 active ingredients and 153 potential targets were screened out from the core drug group, and 24 core targets for the treatment of tuberculosis were identified. 141 results were obtained by GO enrichment and 94 pathways were obtained by KEGG analysis. **Conclusion** “*Stemona Radix - Codonopsis Radix - Poria*” may play a role in the treatment of pulmonary tuberculosis by interfering inflammatory reaction and apoptosis.

Key words: network pharmacology; data mining; medication rule; pulmonary tuberculosis; *Stemona Radix*; *Codonopsis Radix*; *Poria*

收稿日期: 2022-01-05

基金项目: 昆明市卫生科技项目 (2020-0201-011, 2021-16-01-0010); 昆明市卫生科技人才培养项目“千”工程 (2020-SW[后备]-60)

作者简介: 李池川 (1981—), 女, 副主任药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 114993863@qq.com

*通信作者: 刘媛 (1989—), 女, 硕士, 研究方向为中药药理。E-mail: ly869163966@163.com

结核病是一种由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病,其中以肺结核最为常见。据世界卫生组织统计报道,2019 年全世界新增结核病病例 996 万,而中国的新确诊结核病患者达 83.3 万,占全世界总新发结核病患者 8%^[1]。目前西医治疗结核病的药物主要为化学药物,如异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平等,但由于此类药物的不当使用导致耐药结核病的发生,对患者和社会都造成了极大的负担和影响^[2]。既往研究显示,中医药治疗肺结核有着明显的优势,中药可以抑制或杀灭结核分枝杆菌,增加患者痰菌阴转率,还可提高免疫力,改善临床症状^[3-5]。但中药配伍形式多样,且成分复杂,因此阐述中药治疗肺结核的作用机制较为困难。数据挖掘和网络药理学 2 种方法能够对中药多成分、多靶点的药物特性进行分析和归纳,揭示中药药效物质基础及作用机制。故本研究通过数据挖掘的方法分析中医药临床治疗肺结核的用药规律,并运用网络药理学的方法初步探讨核心药团的潜在靶点及作用机制,为中医药临床治疗肺结核提供科学的理论指导。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过检索昆明市第三人民医院信息系统(HIS)系统中 2019 年 1 月—2020 年 8 月中医药治疗肺结核的处方。以“空洞型肺结核”“浸润型肺结核”“陈旧性肺结核”“继发性肺结核”等关键词进行精确扩展搜索。收集明确中医药治疗肺结核病处方。

1.2 纳入标准

(1) 医院 2019 年 1 月—2020 年 8 月 HIS 系统中收录的包含上述关键词的所有处方;(2) 药物的组成部分一致,药物名称不一致的只纳入 1 次;(3) 所用药物为中药。

1.3 排除标准

(1) 中西医结合医治方法;(2) 主治或功能虽然有“空洞型肺结核”“浸润型肺结核”“陈旧性肺结核”“继发性肺结核”等关键词,但相关症状形容与肺结核症状不相干的病例;(3) 重复处方、干预措施不符合处方。

1.4 数据录入及预处理

参照《中国药典》^[6]和《中药学》^[7]将文献中出现的药物名称规范化,采用双人核对模式录入 Excel 2010 表格,进行仔细核查,从而保证录入精确的病案数据、原始数据。

1.5 数据挖掘与网络药理学分析

(1) 使用 Excel 2010 对数据进行频数分析;(2) 使用 SPSS Modeler 18.0 软件的 Apriori 算法进行关联规则分析,设定最低条件支持度 8%,最低系统规则置信度 80%,提升度 >1 ,得到治疗肺结核常用的药对或药团;(3) 在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmssp.php>)中搜索核心药团的活性成分,根据类药性(DL) ≥ 0.18 、口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 为筛选条件,进行活性成分筛选;(4) 再搜寻 Uniprot 在线数据库,同时将结果中的物种限定为“Homo Sapiens”,对蛋白靶标进行对应的基因名称转换,获取药物有效活性成分的作用靶点;(5) 以“pulmonary tuberculosis”为检索词,在人类基因综合数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org/>)搜索获得肺结核靶点。利用 Venny 2.1.0 在线工具,获得核心药团与肺结核的共同作用靶点;(6) 将共同作用靶点上传到 STRING 10.5 数据库(<https://string-db.org/>),得到二者共同靶点的蛋白相互作用(PPI)网络图,保留节点(node1、node2)和结合率评分(combine score)信息,并导入到 Cytoscape 3.7.0 软件,分析靶点相关的拓扑参数,筛选标准:选取网络中度值(degree)、紧密度(closeness)和介值(betweenness)大于所有节点中位值的靶点,并取交集作为核心靶点;(7) 通过 DAVID 6.8 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)将共同靶点进行基因本体(GO)注释分析及京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

2 结果

2.1 中药使用频数与频率分析

共收集 2 468 份处方,涉及 164 种中药,每种中药至少使用 1 次。164 味中药用药频数 ≥ 300 次的共计 40 味,分别是甘草、白术、茯苓、人参、川贝母、桔梗、当归、百部、陈皮等,见表 1。

2.2 关联规则分析

关联规则分析结果显示,结合支持度、置信度、提升度综合考虑,其中百部、党参、茯苓的置信度和提升度最高,提示“百部-党参-茯苓”为治疗肺结核的核心药团,见表 2。

2.3 百部-党参-茯苓活性成分筛选

通过 TCMSP 数据库检索核心药团“百部-党参-茯苓”的活性成分,筛选得到 59 个活性成分,其中百部 31 个,主要包括百部生物碱类、豆甾醇

表 1 治疗肺结核高频药物使用情况 (频数 ≥ 300)

Table 1 High-frequency drugs for treating pulmonary tuberculosis (frequency ≥ 300)

排序	药物	频数	频率/%	排序	药物	频数	频率/%
1	甘草	2 534	8.39	21	蜜款冬花	561	1.86
2	白术	2 405	7.96	22	醋香附	549	1.82
3	茯苓	2 246	7.44	23	黄芪	549	1.82
4	人参	1 203	3.98	24	焦山楂	508	1.68
5	川贝母	1 195	3.96	25	黄芩	482	1.60
6	桔梗	1 075	3.56	26	猫爪草	426	1.41
7	当归	1 048	3.47	27	厚朴	423	1.40
8	百部	1 044	3.46	28	延胡索	386	1.28
9	陈皮	1 008	3.34	29	麦冬	379	1.26
10	炒麦芽	995	3.29	30	大枣	376	1.25
11	甜叶菊	899	2.98	31	川芎	369	1.22
12	砂仁	891	2.95	32	北沙参	364	1.21
13	山药	889	2.94	33	木香	333	1.10
14	党参	807	2.67	34	三七	332	1.10
15	苦杏仁	790	2.62	35	玉竹	325	1.08
16	六神曲	736	2.44	36	桑叶	321	1.06
17	薏苡仁	706	2.34	37	豆蔻	315	1.04
18	白扁豆	611	2.02	38	麸炒枳实	302	1.00
19	丹参	611	2.02	39	生姜	302	1.00
20	姜半夏	604	2.00	40	仙鹤草	300	0.99

表 2 治疗肺结核高频药物的关联规则

Table 2 Association rules for drugs used to treat pulmonary tuberculosis

后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
百部	党参+茯苓	9.760	94.764	3.512
茯苓	党参+炒麦芽	7.205	94.326	1.931
茯苓	党参+百部	9.811	94.271	1.930
百部	党参+炒麦芽	7.205	92.908	3.444
茯苓	炒麦芽+百部	14.410	90.426	1.851
茯苓	炒麦芽	25.089	85.336	1.747
百部	党参	11.702	83.843	3.108
茯苓	党参	11.702	83.406	1.707
茯苓	百部	26.980	83.144	1.702

和 β-谷甾醇等; 党参 14 个, 包括豆甾醇、木樨草素、川芎嗪等; 茯苓 15 个, 包括茯苓酸等, 见表 3。

2.4 百部 - 党参 - 茯苓治疗肺结核的作用靶点筛选

通过 GeneCards 数据库检索得到肺结核作用靶点 1 676 个, 将百部 - 党参 - 茯苓的作用靶点和肺结核的作用靶点分别输入 Venny 2.1.0 在线工具分析, 得到共同作用靶点 52 个, 见图 1。

2.5 PPI 网络构建与分析

将 52 个共同作用靶点输入到 STRING 10.5 数据库, 构建出这 52 个共同作用靶点的相互作用网

表 3 “百部 - 党参 - 茯苓” 活性成分

Table 3 Active ingredients of *Stemonae Radix* - *Codonopsis Radix* - *Poria*

Mol 编号	活性成分	OB/%	DL	来源
MOL001558	芝麻素 (sesamin)	56.55	0.83	百部
MOL000358	β-谷甾醇 (beta-sitosterol)	36.91	0.75	百部
MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75	百部
MOL000392	刺芒柄花素 (formononetin)	69.67	0.21	百部
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	43.83	0.76	百部、党参
MOL005360	马尔肯久纳醇苯酯 (malkangunin)	57.71	0.63	百部
MOL005384	苏齐内酯 (suchilactone)	57.52	0.56	百部
MOL009361	13,15-双去氧乌头碱 (13,15-dideoxyaconitine)	34.67	0.25	百部
MOL009363	对叶百部碱 C (tuberostemonine C)	55.34	0.74	百部
MOL009374	7-甲氧基-3-甲基-2,5-二羟基-9,10-二氢菲 (7-methoxy-3-methyl-2,5-dihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene)	59.00	0.21	百部
MOL009377	二去氢新对叶百部碱 (bisdehydroneotuberostemonine)	51.14	0.74	百部
MOL009379	2-氧代斯替宁碱 (2-oxostenine)	72.94	0.34	百部
MOL009380	二去氢百部新碱 (bisdehydrostemoninine)	38.51	0.73	百部
MOL009381	二去氢百部新碱 A (bisdehydrostemoninine A)	62.64	0.68	百部
MOL009382	二去氢百部新碱 B (bisdehydrostemoninine B)	46.05	0.64	百部
MOL009386	3,3'-双-(3,4-二氢-4-羟基-6-甲氧基)-2H-1-苯并吡喃 [3,3'-bis-(3,4-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy)-2H-1-benzopyran]	52.11	0.54	百部
MOL009387	二去氢对叶百部碱 (didehydrotuberostemonine)	51.91	0.74	百部
MOL009388	二氢百部碱 (dihydrostemoninine)	68.01	0.72	百部
MOL009394	蔓生百部碱 (stemonamine)	45.19	0.35	百部

续表 3

Mol 编号	活性成分	OB/%	DL	来源
MOL009409	氧代百部新碱 (oxystemoninine)	42.79	0.77	百部
MOL009411	原百部次碱 (protostemotinine)	45.99	0.75	百部
MOL009414	直立百部生物碱 C (sessilifoliamide C)	65.87	0.20	百部
MOL009419	直立百部生物碱 H (sessilifoliamide H)	43.68	0.68	百部
MOL009422	直立百部生物碱 B (sessilifoline B)	58.81	0.29	百部
MOL009423	直立蔓生百部碱 A (sessilistemonamine A)	40.28	0.73	百部
MOL009424	直立蔓生百部碱 B (sessilistemonamine B)	40.64	0.73	百部
MOL009430	蔓生百部酰胺 (stemonamide)	67.46	0.38	百部
MOL009431	直立百部根含百部碱 (stemonine)	81.75	0.72	百部
MOL009433	直立百部根含百部碱 B (stemoninine B)	74.77	0.73	百部
MOL009434	百部新酰胺碱 (stemoninoamide)	66.70	0.33	百部
MOL009436	滇百部碱 (stemotinine)	38.69	0.46	百部
MOL002140	川芎嗪 (perlyryrine)	65.95	0.27	党参
MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯 (diop)	43.59	0.39	党参
MOL003896	7-甲氧基-2-甲基异黄酮 (7-methoxy-2-methyl isoflavone)	42.56	0.20	党参
MOL004355	菠菜甾醇 (spinasterol)	42.98	0.76	党参
MOL004492	菊黄质 (chrysanthemaxanthin)	38.72	0.58	党参
MOL005321	灌木远志酮 A (frutinone A)	65.90	0.34	党参
MOL000006	木犀草素 (luteolin)	36.16	0.25	党参
MOL006554	蒲公英赛醇 (taraxerol)	38.40	0.77	党参
MOL007059	3-β-羟基亚甲基丹参醌 (3-beta-hydroxymethylenetanshiquinone)	32.16	0.41	党参
MOL008397	曼陀罗灵 (daturilin)	50.37	0.77	党参
MOL008400	黄豆黄素 (glycitein)	50.48	0.24	党参
MOL008406	棘苜 A (spinoside A)	39.97	0.40	党参
MOL008411	11-羟基兰金断肠草碱 (11-hydroxyrankinidine)	40.00	0.66	党参
MOL000273	16α-羟基松苓新酸 (16alpha-hydroxydehydrotrametenolic acid)	30.93	0.81	茯苓
MOL000275	氢化松苓酸 B (trametenolic acid)	38.71	0.80	茯苓
MOL000276	7, 9(11)-脱氢茯苓酸 [7,9(11)-dehydropachymic acid]	35.11	0.81	茯苓
MOL000279	啤酒甾醇 (cerevisterol)	37.96	0.77	茯苓
MOL000280	脱氢酮酸 (dehydrotumulosic acid)	31.07	0.82	茯苓
MOL000282	星状甾醇 (ergosta-7,22E-dien-3beta-ol)	43.51	0.72	茯苓
MOL000283	过氧化麦角甾醇 (ergosterol peroxide)	40.36	0.81	茯苓
MOL000285	多孔菌酸 (polyporenic acid C)	38.26	0.82	茯苓
MOL000287	齿孔酸 (eburicoic acid)	38.70	0.81	茯苓
MOL000289	茯苓酸 (pachymic acid)	33.63	0.81	茯苓
MOL000290	多孔酸 A (poricoic acid A)	30.61	0.76	茯苓
MOL000291	多孔酸 B (poricoic acid B)	30.52	0.75	茯苓
MOL000292	茯苓新酸 C (poricoic acid C)	38.15	0.75	茯苓
MOL000296	常春配基 (hederagenin)	36.91	0.75	茯苓
MOL000300	脱氢胆汁酸 (dehydroeburicoic acid)	44.17	0.83	茯苓

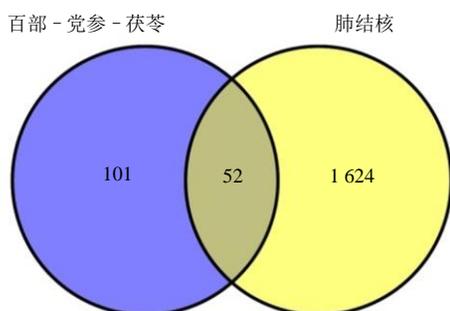


图 1 百部 - 党参 - 茯苓作用靶点与肺结核作用靶点的韦恩图
Fig. 1 Venn diagram of the targets of *Stemonae Radix - Codonopsis Radix - Poria* and the targets of pulmonary tuberculosis

络模型, 该网络包含 44 个节点 (即共同作用靶点), 153 条节点连接线 (连接线表示 2 个节点间存在相互作用, 粗细代表相互作用关系强弱), 平均局部聚类系数 0.534, 见图 2。根据靶点拓扑分析, 符合筛选标准的核心靶点共 24 个, 分别为 TP53、TNF、JUN、RELA、MAPK1、IL-6、AKT1、MAPK14、VEGFA、IL-2、IL-4、EGFR、NFKBIA、MMP-9、CD40LG、CASP8、IFNG、NR3C1、CASP3、NOS2、BCL2、PTGS2、TGFB1、PPARG, 表明上述蛋白在网络中发挥关键作用, 提示这些靶点在“百部 - 党参 - 茯苓”治疗肺结核中具有重要意义, 见表 4。

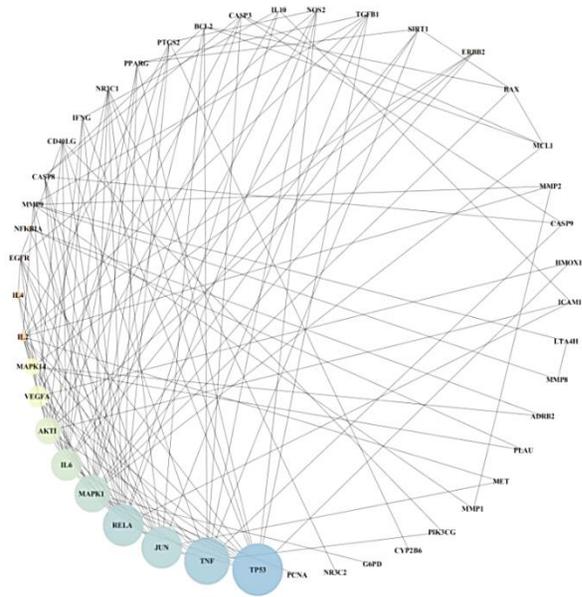


图 2 百部 - 党参 - 茯苓治疗肺结核共同靶点 PPI 图
Fig. 2 PPI diagram of the common target of *Stemonae Radix - Codonopsis Radix - Poria* in treatment of pulmonary tuberculosis

2.6 GO 富集分析

使用 DAVID 数据库对关键靶点进行 GO 生物学过程富集分析, 获得 $P < 0.05$ 的 GO 条目 141 条, 从生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF)、细胞成分 (cellular component, CC) 3 部分, 分别选取 P 值排名前 10 位的富集结果。BP 主要涉及凋亡过程的负调控 (negative regulation of apoptotic process)、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控 (positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、对药物的反应 (response to drug) 和脂多糖介导的信号通路 (lipopolysaccharide-mediated signaling pathway) 等。CC 主要包括细胞外间隙 (extracellular space)、细胞质 (cytoplasm) 和质膜外侧 (external side of plasma membrane) 等。MF 主要包括细胞因子活性 (cytokine activity)、相同的蛋白质结合 (identical protein binding)、酶结合 (enzyme binding) 和转录因子结合 (transcription factor binding) 等, 见图 3。

表 4 “百部 - 党参 - 茯苓” 治疗肺结核的核心靶点

Table 4 Analysis of core targets of *Stemonae Radix - Codonopsis Radix - Poria* in treatment of pulmonary tuberculosis

核心靶点	蛋白名称	度值	紧密度	介值
TP53	细胞肿瘤抗原 p53 (Cellular tumor antigen p53)	18	0.584	0.227
TNF	肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)	18	0.570	0.135
JUN	转录因子 AP-1 (transcription factor AP-1)	17	0.570	0.069
RELA	转录因子 p65 (transcription factor p65)	17	0.542	0.060
MAPK1	丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1)	15	0.563	0.123
IL-6	白细胞介素-6 (interleukin-6)	14	0.536	0.091
AKT1	RAC- α 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase)	13	0.529	0.087
VEGFA	血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A)	12	0.563	0.126
MAPK14	丝裂原活化蛋白激酶 14 (mitogen-activated protein kinase 14)	12	0.517	0.037
IL-2	白细胞介素-2 (interleukin-2)	10	0.489	0.012
IL-4	白细胞介素-4 (interleukin-4)	10	0.469	0.012
EGFR	表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor)	8	0.489	0.086
NFKBIA	NF- κ B 抑制剂 α (NF-kappa-B inhibitor alpha)	8	0.469	0.008
MMP-9	基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9)	8	0.459	0.128
CASP8	半胱氨酸蛋白酶-8 (caspase-8)	7	0.484	0.025
CD40LG	CD40 配体 (CD40 ligand)	7	0.446	0.014
IFNG	干扰素 γ (interferon gamma)	7	0.446	0.006
NR3C1	糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor)	7	0.489	0.047
PTGS2	前列腺素 G/H 合酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2)	6	0.474	0.050
PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma)	6	0.469	0.007
TGFB1	转化生长因子 beta-1 (transforming growth factor beta-1)	6	0.464	0.014
BCL2	细胞凋亡调节因子 Bcl-2 (apoptosis regulator Bcl-2)	6	0.446	0.009
NOS2	一氧化氮合酶, 诱导型 (nitric oxide synthase, inducible)	6	0.446	0.005
CASP3	半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3)	6	0.433	0.010

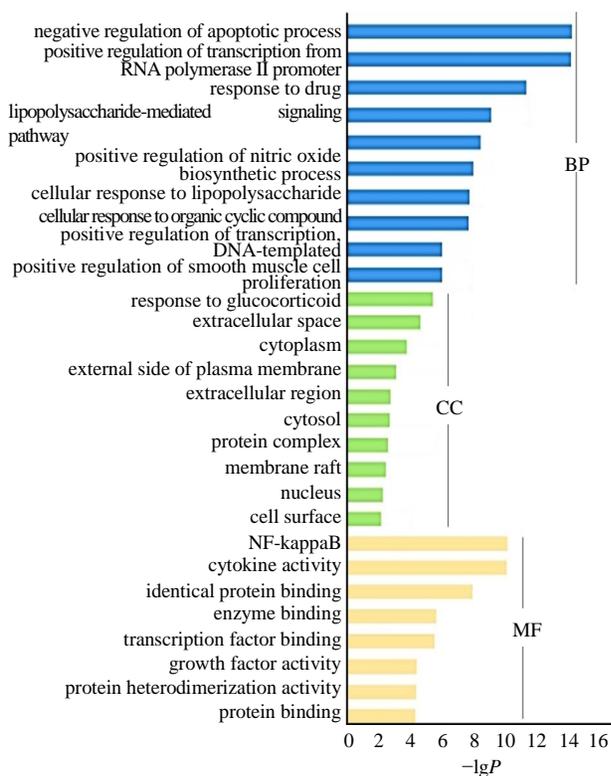


图 3 百部 - 党参 - 茯苓治疗肺结核核心靶点的 GO 分析结果
Fig. 3 GO analysis results of the core targets of *Stemonae Radix - Codonopsis Radix - Poria* in treatment of pulmonary tuberculosis

2.7 KEGG 富集分析

根据 $P < 0.05$ 筛选到 94 条信号通路，根据 P 值筛选出排名前 10 位的信号通路，包括恰加斯病（美洲锥虫病）通路、弓形体病通路、利什曼病通路、癌症通路、T 细胞受体信号通路、乙型肝炎通路、肿瘤坏死因子信号通路、结核通路、炎症性肠病通路及百日咳通路，见图 4。其中作用于结核通路的主要靶点包括：TNF、BCL2、CASP3、CASP8、AKT1、MAPK1、MAPK14、IFNG、IL-6、NOS2、RELA、TGFB1，见图 5。

3 讨论

肺结核属中医“肺癆”“癆瘵”范畴，致病因素主要包括感染癆虫和正气虚弱^[8]。其病理性质为阴虚，病位在肺，久可传脾肾，进而影响整体。近年中医药治疗肺结核取得较好临床疗效，但对其用药规律及作用机制有所欠缺。因此，本研究对昆明市第三人民医院治疗肺结核的中药用药规律进行分析，运用网络药理学方法探讨中药治疗肺结核作用机制。本研究通过挖掘医院 HIS 系统中符合条件的 2 468 份中药处方，结果显示高频中药前 10 的

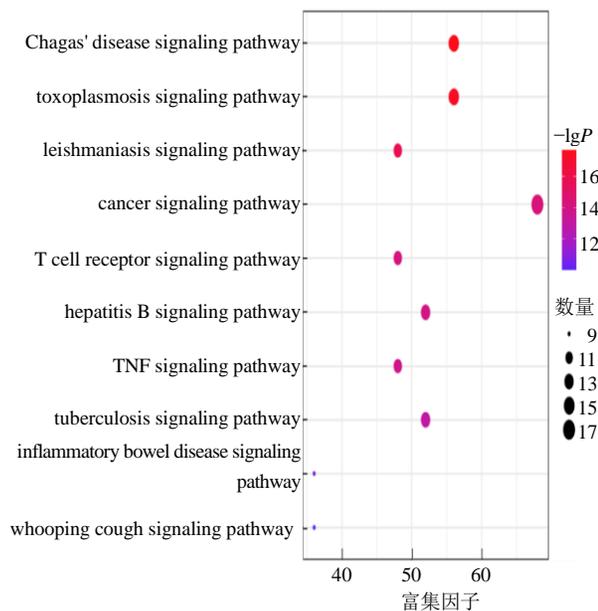


图 4 KEGG 富集分析
Fig. 4 KEGG enrichment analysis

分别是甘草、白术、茯苓、人参、川贝母、桔梗、当归、百部、陈皮、炒麦芽。提示中医药在临床治疗肺结核过程中，应注重补肺健脾、扶正固本，提高患者自身免疫力，增强修复能力，改善免疫机能，保证标本兼治。但因为处方中药物众多，且中药治疗疾病是由于多个不同成分协同起效的结果，因此其复杂的作用机制难以阐明^[9]。

通过关联规则分析，综合各项指标后选择“百部 - 党参 - 茯苓”为中药治疗肺结核的核心药团。百部具有润肺下气止咳之功效，临床常用于治疗新久咳嗽、肺癆咳嗽。药理作用以止咳、抗菌、杀虫、抗结核为主^[10-11]，其对肺结核患者肺空洞及痰菌阴转具有显著疗效^[12]。党参具有健脾益肺、养血生津的功效，其药理作用包括免疫调节、抗炎、抗氧化及调节糖脂代谢等^[13]。茯苓具有利水渗湿、健脾、宁心等功效，药理学研究表明其具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、免疫调节等作用^[14-15]。本研究筛选得到核心药团的活性成分 59 个，如百部生物碱类、 β -谷甾醇及豆甾醇等。研究结果显示，百部碱能提高单核细胞对结核杆菌的吞噬作用，增强细胞活性，从而提高机体的免疫力。对叶百部碱可作用于结核杆菌感染的单核巨噬细胞，通过纠正 Toll 受体 2 的表达而产生抗结核作用^[16]。 β -谷甾醇与豆甾醇均具有一定的抗结核杆菌活性。 β -谷甾醇通过抑制表皮细胞、巨噬细胞中炎症小体 NLRP3 的激活，来抑制 CAS1

验验证, 从而更加全面、系统、科学地阐述中药治疗肺结核的作用机制, 为临床用药提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高静韬, 刘宇红. 2020年世界卫生组织全球结核病报告要点解读 [J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(1): 1-6.
- [2] 邓伟, 胡美忠, 胡超, 等. 传统中药抗结核研究进展 [J]. 广东化工, 2019, 46(17): 122-123.
- [3] 刘晓, 吴雪琼. 中药治疗耐药肺结核的研究进展 [J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(1): 53-56.
- [4] 贝承丽, 傅满姣, 刘艳科, 等. 纯中药治疗对难治性广泛耐药肺结核患者细胞免疫状态的改善作用研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(6): 1107-1112.
- [5] 万成杰, 张春菁, 谢宗会, 等. 大蓟抗结核杆菌的活性成分及作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6561-6567.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [7] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [8] 郭净, 刘忠达, 张尊敬. 基于养阴清肺法分析抗痨合剂改善耐药肺结核患者治疗转归的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3334-3337.
- [9] 汤学艳. 中医药治疗耐药肺结核的研究进展 [J]. 中国处方药, 2016, 14(4): 17-18.
- [10] 邹璐, 唐凌, 韩涵, 等. 百部治疗呼吸系统疾病的基础研究进展 [J]. 上海医药, 2021, 42(1): 10-13.
- [11] 樊兰兰, 陆丽妃, 王孝勋, 等. 百部药理作用与临床应用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(8): 55-59.
- [12] 王振伟, 沈丽, 张喆, 等. 百部在治疗肺系统疾病中的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(3): 520-522.
- [13] 王超楠, 高军, 王隶书, 等. 中药党参药效活性成分的质量控制研究进展 [J]. 中国药师, 2021, 24(1): 127-132.
- [14] 马艳春, 范楚晨, 冯天甜, 等. 茯苓的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(12): 108-111.
- [15] 徐德宏, 谭朝阳, 郑慧, 等. 茯苓功效成分茯苓酸的研究进展 [J/OL]. 食品科学: 1-18. [2022-02-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20211109.0906.012.html>.
- [16] 王莉新, 吴燕燕, 王易. “芩部丹”中三种单体对结核分枝杆菌作用下 TLR2 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(9): 1284-1287.
- [17] Liao P C, Lai M H, Hsu K P, et al. Identification of β -sitosterol as *in vitro* anti-inflammatory constituent in moringa oleifera [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(41): 10748-10759.
- [18] Pandith H, Zhang X, Thongpraditchote S, et al. Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 434-441.
- [19] 刘婷, 向延根, 范任华, 等. 肺结核病人细胞因子的研究进展 [J]. 实用预防医学, 2016, 23(7): 894-897.
- [20] Zhao X, Khan N, Gan H, et al. Bcl-xL mediates RIPK3-dependent necrosis in *M. tuberculosis*-infected macrophages [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(6): 1553-1568.
- [21] Kyriakis J M, Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: A 10-year update [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(2): 689-737.
- [22] 傅京力. T细胞和相关细胞因子在肺结核患者中的动态变化及临床意义 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [23] Oliveira L, Peresi E, Golim M, et al. Analysis of Toll-like receptors, iNOS and cytokine profiles in patients with pulmonary tuberculosis during anti-tuberculosis treatment [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88572.
- [24] 李勇爱, 原文琦, 王辉, 等. TGF- β 信号转导通路在结核病中的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(3): 447-453.

[责任编辑 高源]