

• 循证医学与临床用药 •

基于数据挖掘和网络药理学的中药抗血栓用药规律分析

崔琳琳, 苗明三*

河南中医药大学, 河南 郑州 450046

摘要: 目的 深静脉血栓是新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 危重症患者病亡和预后不佳的重要原因, 挖掘中医药防治血栓的组方用药规律, 为中医药用于防治 COVID-19 危重症患者出现深静脉血栓提供参考。方法 以中国知网和万方数据库收录的相关文献为资料来源, 使用 Excel 2010、Clementine 12.0 软件, 对纳入标准的中药进行关联规则分析, 运用网络药理学的方法对核心药物组合进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析, 研究其作用机制并借助分子对接加以验证。结果 从中国知网和万方数据库中筛选出抗血栓方剂 356 个, 发现 25 味高频中药, 进一步关联分析得到 7 个高频药物组合。其中, 核心药物组合“红花-桃仁-赤芍-川芎”的有效化学成分 23 个, 核心药物组合与血栓的交集靶点 41 个, PPI 网络主要涉及 IL-6、VEGFA、CASP3、ALB、EGFR、MAPK8 等关键靶蛋白, GO 功能富集分析, 得到生物过程条目 971 个 ($P < 0.05$), KEGG 富集得到 105 条通路 ($P < 0.05$), 主要涉及卡波济氏肉瘤疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、流体剪切力和动脉粥样硬化、乙型肝炎等通路; 分子对接筛选得到与 IL-6 结合能力较好的活性成分是木犀草素、槲皮素、黄芩素。结论 核心药物组合中的关键活性成分可通过调控 IL-6 等关键靶点, 借助卡波济氏肉瘤疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、流体剪切力和动脉粥样硬化、乙型肝炎等通路发挥抗血栓作用, 为新冠肺炎危重症患者出现深静脉血栓的预防和治疗提供参考。

关键词: 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 抗血栓; 新型冠状病毒肺炎; 木犀草素; 槲皮素; 黄芩素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)04-1063-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.020

Analysis of antithrombotic medication of traditional Chinese medicine based on data mining and network pharmacology

CUI Lin-lin, MIAO Ming-san

Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective Deep venous thrombosis is an important cause of death and poor prognosis in critically ill patients with COVID-19. This paper excavates the prescription rules of TCM in preventing and treating thrombosis, so as to provide reference for Chinese medicine in preventing and treating deep venous thrombosis in critically ill patients with COVID-19. **Methods** Based on the journal literature collected from CNKI and Wan-fang database, excel 2010 and Clementine 12.0 software were used to analyze the association rules of the included standard traditional Chinese medicine, and analyze the enrichment of GO and KEGG in the core drug groups with the method of network pharmacology. The mechanism of action was studied and verified by molecular docking. **Results** A total of 356 antithrombotic prescriptions were screened from CNKI and Wan-fang database, 25 high-frequency herbs were found, and seven high-frequency drug groups were obtained by further correlation analysis. Among them, there were 23 effective chemical components in the core drug group “Honghua (*Carthami Flos*)-Taoren (*Persicae Semen*)-Chishao (*Paeoniae Radix Rubra*)-Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*)”, 41 intersection targets between core drug group and thrombus. PPI network mainly involved key target proteins such as IL6, VEGFA, CASP3, ALB, EGFR, MAPK8, etc. Go functional enrichment analysis revealed 971 biological process entries ($P < 0.05$), and 105 pathways ($P < 0.05$) were obtained from KEGG enrichment, which mainly involved Kaposi's sarcoma herpes virus infection, human cytomegalovirus infection, fluid shear force, atherosclerosis,

收稿日期: 2020-08-11

基金项目: 国家重大新药创制项目 (2017ZX09301071); 国家国际合作基地项目 (2016-65)

作者简介: 崔琳琳 (1994—), 女, 硕士研究生, 从事中药药理学研究。Tel/Fax: 15639715423 E-mail: 2998807529@qq.com

*通信作者: 苗明三 (1965—), 男, 教授, 从事中药药理学研究。Tel/Fax: (0371)65962546 E-mail: miaomingsan@163.com

hepatitis B and other pathways. The results showed that luteolin, quercetin and baicalein were the active components with better binding ability to IL-6. **Conclusion** The key active components in the core drug group can play an antithrombotic role by regulating key targets such as IL-6, and by means of the pathways of Kaposi's sarcoma herpesvirus infection, human cytomegalovirus infection, fluid shear force, atherosclerosis, hepatitis B, etc., with view to providing a reference for the prevention and treatment of deep vein thrombosis in critically ill patients with COVID-19.

Key words: data mining; network pharmacology; molecular docking; antithrombotic; coronavirus disease 2019 (COVID-19); luteolin; quercetin; baicalein

目前国外的临床研究发现,重症监护病房(intensive care unit, ICU)的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者出现静脉血栓栓塞(venous thromboembolic events, VTE)的概率明显升高,普通病房接收的 COVID-19 患者中深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)的发病率也很高(14.7%),且 D-二聚体水平升高是重症 COVID-19 患者的常见表现^[1],患者处于一种高风险血栓疾病状态,包括急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、静脉血栓栓塞如 DVT 或肺栓塞(pulmonary embolism, PE)或卒中^[2]。对此,我国研究人员也进行了相关研究,Zhang 等^[3]对位于武汉的一家大型转诊治疗中心的 COVID-19 患者 DVT 形成进行调查,发现 COVID-19 患者中 DVT 的患病率为 46.1%,武汉大学中南医院对新冠肺炎重症患者进行 DVT 筛查,发现 85.4% 的患者出现 DVT^[4],且 2 项临床研究均提出 DVT 的形成可能与 COVID-19 肺炎危重症患者的不良预后有相关性。《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行)》提出 DVT 脱落后有发生 PE 的潜在风险^[5],这显著影响到 COVID-19 患者的死亡率及预后,因此做好 DVT 的防治有利于降低 COVID-19 患者的死亡风险^[6]。现代医学多使用肝素、尿激酶、低分子右旋糖酐、华法林等来抗血栓,但同时消化系统溃疡等不良反应的发生率也随之增高^[7]。血栓与中医的血瘀证在生理病理认识方面非常相似,血液充盈、心气充沛和脉道通利是血液正常运行的基本条件,任何一个环节异常都会引起血行不畅,导致血瘀^[8],中医善于运用内服、外治、针灸、外敷、熏蒸、局部熨烫防治静脉血栓形成。本研究探索中医药抗血栓形成的用药规律,并运用网络药理学对核心药物组合抗血栓的作用机制进行探讨,以期为中医药防治 COVID-19 的 DVT 形成提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以“中药”“血栓”为检索词,在中国知网数

据库和万方数据库中进行搜索,时间范围是 1980 年 1 月—2020 年 6 月,共检索到 7993 篇文献。

1.2 纳入标准

①文献须为临床病例(不区分是否为随机对照试验);②文献与中药复方抗血栓相关;③文献中的复方包含完整药物组成;④文献须涉及 D-二聚体纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)等体现抗栓效果的生化指标或彩色多普勒超声检查;⑤样本数大于等于 10。

1.3 排除标准

①重复文献、非复方文献;②细胞、动物等基础研究;③综述、理论研究类文献;④无具体药物组成的文献研究^[9]。

1.4 数据分析

使用 Clementine 12.0 对纳入标准的中药进行网络化可视分析展示,并利用 Apriori 建模进行关联规则分析^[10];使用 R 语言 3.6.2 程序基于“bioconductor”数据包提取信息;对核心药物组合抗血栓的潜在作用靶标进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析;使用 Cytoscape 软件构建“疾病-药物-活性成分-靶点”网络图和活性成分与疾病共同靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-protein interactions, PPI)网络,从 RSCB 数据库中下载关键靶蛋白的晶体结构,使用 AutoDockTools 1.5.6 软件将晶体结构中的水分子删除,进行加氢处理,并且对蛋白质进行电荷计算,最后保存为 pdbqt 格式文件,从 PubChem 数据库中下载筛选出的关键活性化合物 3D 结构的 SDF 格式文件,利用 Chem3D 17.0 软件和 PyMOL 进行蛋白小分子结构处理,再上传化合物文件使其能量最小化,最后运用 AutoDock vina 软件进行分子对接,用 PyMOL 软件对结果进行可视化^[11]。

2 结果与分析

2.1 数据筛选

依据上述纳入及排除标准，筛选出符合标准的

文献 337 篇，将文献中方剂的基本方进行录入处理，加减药物舍去，整理后共得到 356 首方剂。数据库检索及文献、方剂删选的具体流程见图 1^[12]。

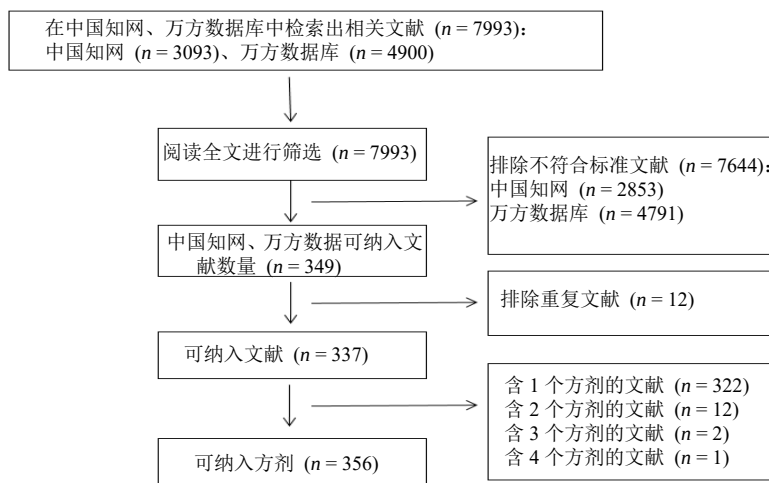


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Document retrieval process

2.2 单味中药使用情况

参照《中国药典》2015 年版^[13]和《中药学》^[14]对 356 首方剂中的药物名称进行统一，共计出现 198 种中药，累计出现频率 3482 次，取用药频次在前 10% 作为高频药物^[15]，共包含 25 种中药（频次≥38），

累计频次 2437 次（占总频次的 69.99%），使用频数较高的前 6 味中药分别是当归（频次 224，62.92%）、红花（频次 205，57.58%）、川芎（频次 201，56.46%）、赤芍（频次 188，52.81%）、桃仁（频次 173，48.60%）、牛膝（频次 165，46.35%），见表 1。

表 1 单味中药的使用情况 (频次≥38)

Table 1 Usage of single Chinese medicine (frequency≥38)

药物	使用频次	方剂占比/%	药物	使用频次	方剂占比/%
当归	224	62.92	白术	51	14.33
红花	205	57.58	金银花	48	13.48
川芎	201	56.46	薏苡仁	47	13.20
赤芍	188	52.81	三七	47	13.20
桃仁	173	48.60	熟地	48	13.48
牛膝	165	46.35	黄柏	46	12.92
黄芪	162	45.51	白芍	46	12.92
甘草	134	37.64	丹皮	42	11.80
丹参	132	37.08	苍术	40	11.24
地龙	96	26.97	党参	41	11.52
水蛭	94	26.40	泽泻	40	11.24
茯苓	69	19.38	柴胡	38	10.67
生地	60	16.85			

2.3 高频药物关联规则分析

Apriori 算法是关联规则挖掘的经典算法，其基于 2 步频率集的思想，利用递推方法分析频繁项集

中隐匿的关联规则^[16-17]，在 Clementine 12.0 软件中对高频药物（使用频次≥38）进行关联规则分析，利用 Apriori 建模，设置支持度为 20，置信度为 90%，

最大前项数为 5，提升度 ≥ 1 等条件^[18]，在 356 首方剂中挖掘出 7 个潜在药物组合，潜在药物组合的提升度均大于 1，说明这些药物组合在统计学上均

有意义^[17]，置信度和提升度最高的核心药组为红花-桃仁-川芎-当归，具体参数见表 2。高频药物间的关联网络展示图见图 2。

表 2 高频药物间的关联规则分析

Table 2 Association rule analysis among high frequency drugs

药物组合	支持度/%	置信度/%	提升度
红花-桃仁-赤芍-川芎	24.438	95.402	1.641
红花-桃仁-川芎-当归	27.247	94.845	1.631
红花-桃仁-川芎	35.674	93.701	1.611
红花-牛膝-桃仁	23.315	92.771	1.595
红花-桃仁-赤芍-当归	20.506	91.781	1.578
红花-桃仁-当归	34.270	90.984	1.565
红花-桃仁-赤芍	30.056	90.654	1.559

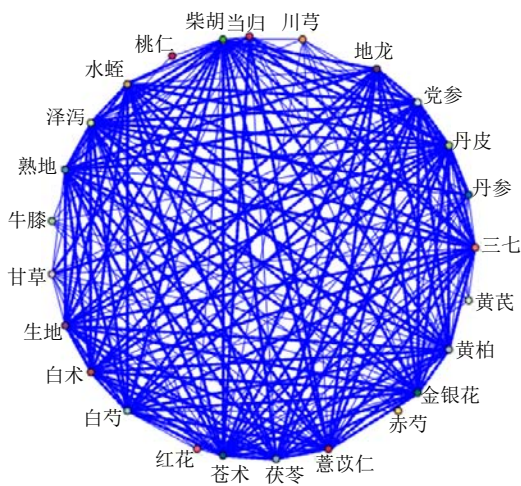


图 2 高频药物间的关联网络展示

Fig. 2 Association networks among high frequency drugs

2.4 关联药物用量情况

为确保关联药物组合防治 COVID-19 的 DVT 临床用药的准确性、有效性，本研究对得到的关联药物组合中涉及的中药进行用量统计分析，发现当归、桃仁、红花、赤芍、川芎的主要用量区间均在 10~15 g，牛膝的主要用量区间为 10~18 g（表 3）。

2.5 基于网络药理学核心药物组合抗血栓的机制分析

2.5.1 核心药物组合活性成分、作用靶点及血栓作用靶点信息收集 红花-桃仁-赤芍-川芎是所得置信度和提升度最高的核心药物组合，在中药系统药理学数据库分析平台（TCMSP，<http://tcmsp.com/tcmssp.php>）检索红花、桃仁、赤芍、川芎 4 味中药的活性成分和作用靶点，并根据口服生物利用度

表 3 关联药物用量情况

Table 3 Dosage of associated drugs

名称	用量区间/g	频次	占比/%	名称	用量区间/g	频次	占比/%
当归	5~9	15	7.81	牛膝	6~9	20	15.63
	10~15	142	73.96		10~18	93	72.66
	20~30	35	18.23		20~30	15	11.72
红花	20~30	13	7.47	桃仁	3~9	27	18.24
	10~15	109	62.64		10~15	116	78.38
	5~9	52	29.89		20~30	5	3.38
川芎	5~9	36	23.84	赤芍	6~9	22	14.10
	10~15	109	72.19		10~15	121	77.56
	20~30	6	3.97		20~30	13	8.33

(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 以及类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ^[19]，除去重复项和未存在的映射关系，筛选出 46 个化学成分、109 个作用靶点。

通过 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)获取血栓的相关靶标，得到 798 个作用靶点。

2.5.2 疾病-药物-活性成分-靶点网络和 PPI 网络分析

通过 Venn 图得到 4 味中药的活性成分与疾病的交集靶点 41 个, 利用 STRING (<https://string-db.org/>) 数据库获取蛋白互作关系, 最后利用 Cytoscape 软件构建疾病-药物-活性成分-靶点网络 (图 3) 和 PPI 网络 (图 4), 使用 R 包制作靶蛋白 Barplot 图 (图 5)。疾病-药物-活性成分-靶点网络图包含 69 个节点 (41 个靶基因、23 个药物活性成分、4 个中药名和 1 个疾病名), 其中槲皮素、 β -谷甾醇、黄芩素、木犀草素、山柰酚、豆甾醇是对应靶标最多的化学成分, 见表 3。PPI 网络图中靶蛋白之间作用关系的强弱与靶蛋白对应圆的大小、颜色深浅以及蛋白之间连线的粗细、颜色深浅呈正相关, 靶蛋白 Barplot 图将 PPI 网络中每个靶蛋白所连接节点的数量用柱状图的形式展示, 连接的节点越多代表与其他靶蛋白之间的互作关系越强, 最终发现作用强度较强的靶蛋白 (节点数目 > 25)

是白细胞介素-6 (intedeukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、胱天蛋白酶 3 (caspase-3, CASP3)、血清白蛋白 (albumin, ALB)、表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR)、丝裂原激活蛋白激酶 8 (mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)。

2.5.3 GO 功能富集与 KEGG 通路富集分析 通过数据库 (<https://org.Hs.eg.db>) 对核心药物组合抗血栓作用靶标进行 GO 和 KEGG 富集分析, 通过 R 语言的 ClusterProfilerGO.R 运行包得到生物功能和通路富集分析的高级气泡图 (前 20 条), 其中点越大则富集基因越多, P 值越小颜色越红, 代表与核心药物组合防治血栓关系越密切^[11]。通过 GO 分析得到 971 条生物过程 (biological process, BP), 主要涉及氧化应激反应、解剖结构稳态、细胞对氧化应激的反

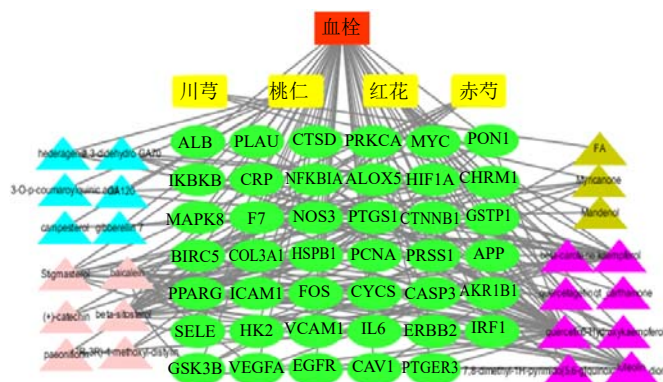


图 3 疾病-药物-活性成分-靶点网络

Fig. 3 Disease-drug-active ingredient-target network

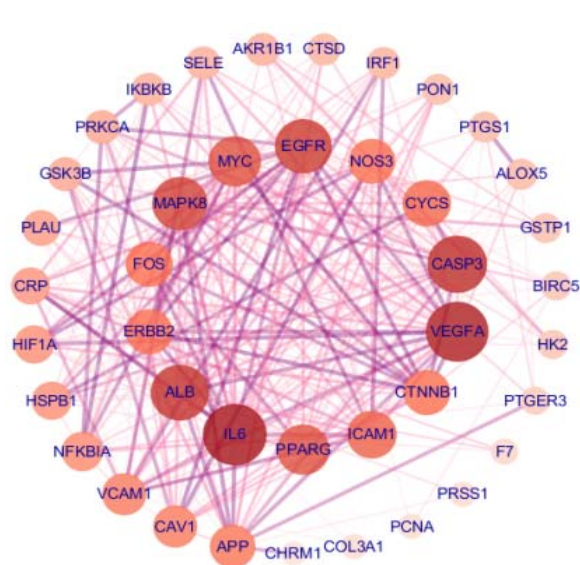


图 4 PPI 网络

Fig. 4 PPI network

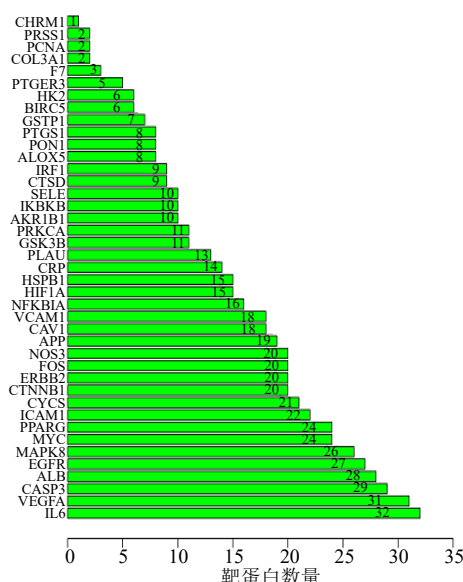


图 5 靶蛋白 Barplot 图

Fig. 5 Barplot of target protein

应、对脂多糖的反应、对酸性化学物质的反应、对细菌源分子的反应等生物过程。通过 KEGG 通路富集得出 105 条信号通路 ($P < 0.05$), 主要涉

及卡波济氏肉瘤疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、流体剪切力和动脉粥样硬化、乙型肝炎等通路 (图 6、7)。

表 3 疾病-活性成分-靶点网络图中对应靶标最多的活性成分

Table 3 Active ingredient with most corresponding targets in disease-active ingredient-target network

ID	化学名称	对应靶标数	OB/%	DL	归属药物
MOL000098	槲皮素	34	46.43	0.28	红花
MOL000358	β -谷甾醇	16	36.91	0.75	红花、桃仁、赤芍
MOL002714	黄芩素	15	33.52	0.21	红花、赤芍
MOL000006	木犀草素	15	36.16	0.25	红花
MOL000422	山柰酚	15	41.88	0.24	红花
MOL000449	豆甾醇	9	43.83	0.76	红花、赤芍

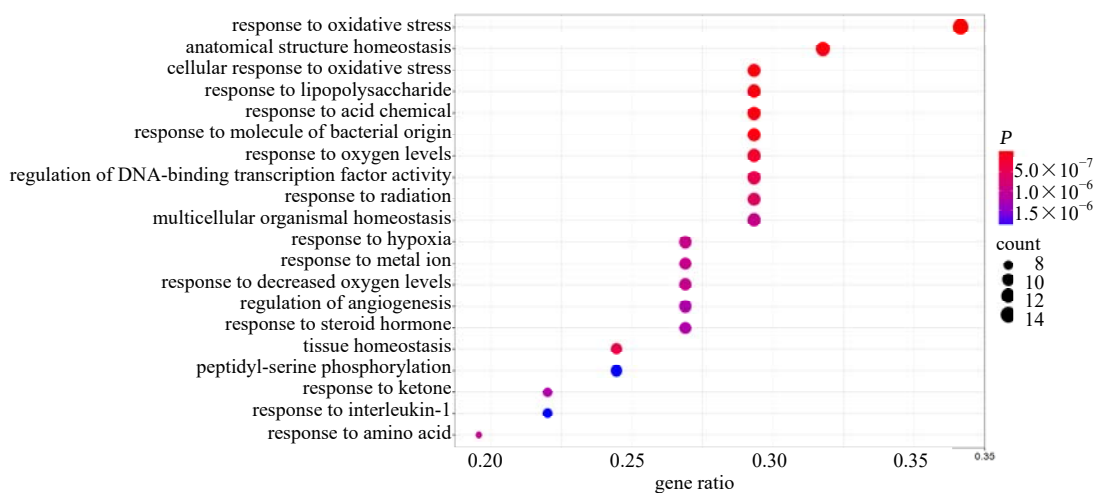


图 6 GO 富集分析的生物过程条目气泡图

Fig. 6 Entry bubble diagram of biological process for GO enrichment analysis

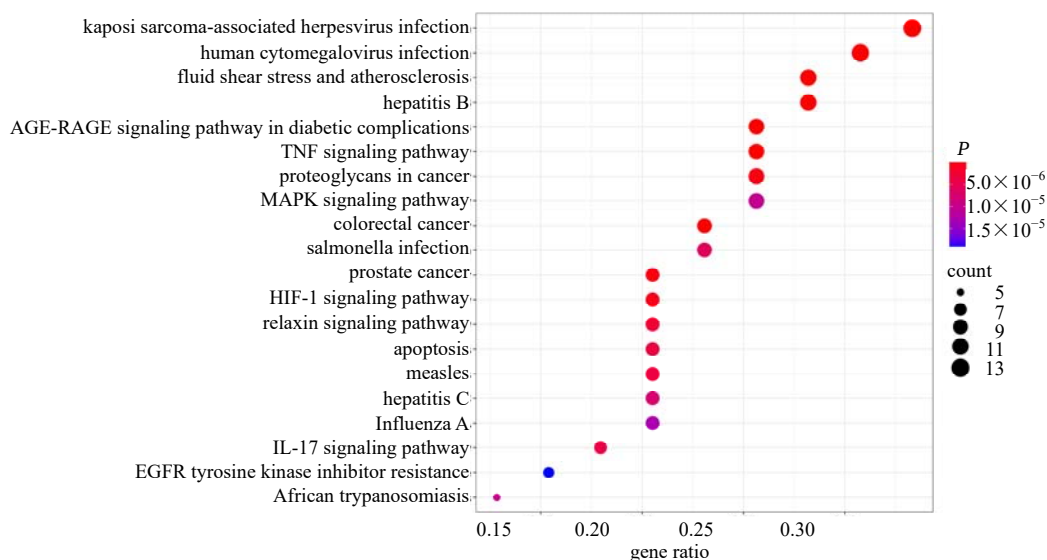


图 7 KEGG 通路富集气泡图

Fig. 7 KEGG pathway enrichment bubble diagram

2.6 分子对接验证核心药物组合抗血栓共有活性成分与核心靶点间的相互作用

将核心药物组和中作用靶点最多的化学活性成分与 PPI 网络中连接节点数目最多的核心靶蛋白 IL-6 进行分子对接 (表 4), 从而对网络药理学所得结果加以验证。分子对接中结合能小于 0 提示配体与受体可自发结合^[20], 且结合构象越稳定结合能越低, 小分子化合物与蛋白发生作用的可能性越大^[21], 本研究选取结合能 ≤ -20 kJ/mol 作为筛选条件^[12], 对接结果显示, 6 种活性成分均能与 IL-6 结合, 对接情况见图 8, 其中木犀草素、槲皮素、黄芩素结合活性较好。

表 4 核心药物组合作用靶点最多的活性成分与 IL-6 的结合能

Table 4 Binding energy of active ingredient with most target in core drug combination and IL-6

序号	活性成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
1	槲皮素	-26.76
2	β -谷甾醇	-23.00
3	黄芩素	-26.76
4	木犀草素	-28.02
5	豆甾醇	-25.93
6	山柰酚	-25.51

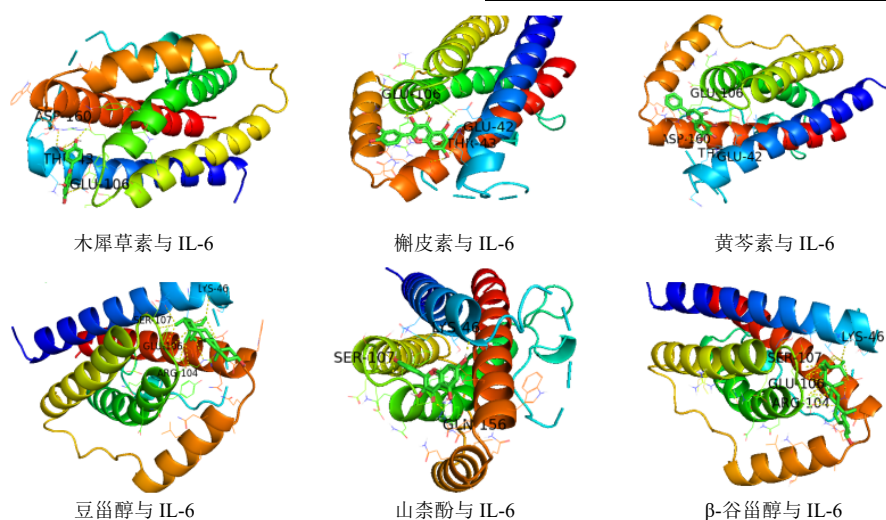


图 8 核心药物组合活性成分与 IL-6 的分子对接三维图

Fig. 8 3D image of molecular docking between active ingredient in core drug combination and IL-6

3 讨论

目前国内外研究已证实 2 型严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 与血栓栓塞症之间联系密切, 但生理病理学尚未完全阐明其发生机制, 现有的数据表明 COVID-19 患者体内 D-二聚体明显升高, 患者机体处于高凝状态^[22]。有学者认为这与 COVID-19 引起的炎症因子风暴有关, COVID-19 患者血浆肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-8 水平均显著升高^[23], 致使血小板活化、内皮功能障碍进而形成血栓; 近期国外有学者在 COVID-19 患者内皮细胞上发现病毒存在的证据, 故另一种解释是血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme, ACE2) 受体在内皮细胞中广泛表达, SARS-CoV-2 与之结合, 导致内皮损伤, 进而诱发动脉、静脉血栓^[24]。此外, 严重

的肺部疾病、患病者年龄偏高、长期卧床也是 COVID-19 血栓形成及不良预后的可能原因, 最重要的是, 目前虽采取标准剂量或高剂量进行预防性抗凝治疗, 但血栓形成的风险依然很高, 且抗凝的最佳剂量尚未确定, 临床上亟需发现除 D-二聚体外的更多预测性生物标志物^[25]。因此, 将中医药抗血栓的宝贵经验运用到 COVID-19 防治血栓的治疗中, 或对改善危重症患者不良预后大有裨益。

本研究通过对知网、万方数据库中抗血栓相关的 356 首方剂进行挖掘分析, 发现 25 味高频中药、7 个关联药物组合, 并统计关联药物组合中各中药用量情况, 为以后临床上 COVID-19 抗血栓治疗提供参考。其中红花-桃仁-赤芍-川芎为本研究所得核心药物组合。中医将 DVT 归属瘀血、脉痹范畴, 病机为气机不畅、瘀血阻塞经脉^[26], 而核心药组中桃仁、红花主活血化瘀, 赤芍凉血散瘀, 川芎

行气活血，共奏破血、行气、化瘀之功，恰与血栓形成的基本病机相吻合。依据网络药理学的分析结果，可知核心药物组合关键靶点蛋白主要是 IL-6、VEGFA、CASP3、ALB、EGFR、MAPK8 等，其中 IL-6 能激活血小板，增加其促凝活性，还可诱导肝脏产生如 C-反应蛋白、纤维蛋白原等急性反应蛋白，增加凝血因子数量，促进血栓形成^[27]；VEGF 可促进间质血管内皮细胞的增生^[28]，起到抗血小板作用^[29]，而 VEGFA 是其成员；CASP3 是 Caspase 家族成员，是凋亡信号的关键执行者^[30]；ALB 具有肝磷脂样的活性，可与 NO 结合，抑制其失活，从而相对延长血小板的聚集，从而发挥抗凝作用^[31]；EGFR 是具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白，结合其受体后可对细胞增殖、凋亡及血管新生等发挥调控作用^[32]；MAPK8 在炎症细胞的增殖、分化和产生过程中起着关键的作用^[33]。以上提示，核心药物组合可能通过抗炎、抗血小板、促进血管新生发挥抗血栓作用。

对核心药物组合活性成分进行 GO 富集，富集靶点最多的生物学过程为氧化应激反应，研究发现 COVID-19 引起的过激免疫反应会使机体产生大量自由基，导致氧化应激-自由基堆积^[34]，致使机体氧化与抗氧化失衡，引起血管内皮细胞氧化损伤，最终诱导血栓形成^[35]。KEGG 通路富集数目较多的主要是卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、流体剪切力和动脉粥样硬化等通路，值得注意的是，这 4 个通路大多涉及 VEGF 或 IL-6。VEGF 既能增加血管通透性，又能与血管内皮细胞受体特异性结合，促进血管内皮细胞的分裂和增殖，而血管内皮细胞能产生舒血管因子如前列环素，从而扩血管、抑制血小板聚集^[36]。研究发现，IL-6 在轻型、普通型 COVID-19 患者体内升高不明显且短期内可随治疗大副递减，而重型患者在住院第 3 天有明显升高，这可能是机体在对抗 SARS-CoV-2 的感染，即“细胞因子风暴”^[37]，IL-6 既是机体炎症促发关键因子^[38]，又能刺激肝细胞产生大量的凝血因子 VIII 和血浆组织因子（tissue factor, TF），加速凝血途径，还可以促进巨噬细胞的增殖与成熟，导致血小板的产量增加^[21]。

目前许多报道^[39-40]已证实 COVID-19 患者血清中的 IL-6 显著升高，且表达水平与 COVID-19 病情的严重程度呈正相关性，此外，IL-6 可通过激活内皮细胞，诱导高凝状态增加血栓性疾病发生的风险，

生成的血栓又会刺激 IL-6 的高表达，形成恶性循环^[41]，故 IL-6 可能是防治新冠肺炎危重症患者血栓形成预后评价的参考指标和治疗靶点。网络药理学分析结果也显示 IL-6 是核心药物组合发挥抗血栓的关键靶蛋白，而且分子对接结果提示木犀草素、槲皮素、黄芩素与 IL-6 结合活性较好，其中木犀草素可与 IL-6 蛋白 A 链上的 Glu106、Glu42、Asp160 形成氢键作用，槲皮素可与 IL-6 蛋白 A 链上的 Thr43、Glu42、Glu106 形成氢键作用，黄芩素可与 IL-6 蛋白 A 链上的 Glu106、Thr43、Asp160 形成氢键作用。有研究发现，木犀草素能明显抑制促炎细胞因子 IL-6 的分泌，发挥抗炎作用^[42]，槲皮素可通过抗血小板聚集抗血栓^[43]，黄芩素可抑制胶原和花生四烯酸诱导的血小板聚集，抑制凝血酶诱导纤维蛋白原向纤维蛋白转化，发挥抗凝血、抗血栓形成作用^[44]。

综上，本研究基于数据挖掘和网络药理学对中医药抗血栓的组方用药规律及其作用机制进行探讨，发现核心药物组合（红花-桃仁-赤芍-川芎）中的关键活性成分可通过调控 IL-6 等关键靶点，借助与病毒感染及炎症血管性疾病相关通路，对抗氧化应激反应，修复血管内皮损伤，抑制血小板聚集，发挥抗血栓作用，为 COVID-19 危重症患者出现 DVT 的预防和治疗提供数据支撑与理论指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels [J]. *Thromb Res*, 2020, 192: 23-26.
- [2] Watson R A, Johnson D M, Dharia R N, et al. Anti-coagulant and anti-platelet therapy in the COVID-19 patient: A best practices quality initiative across a large health system [J]. *Hosp Pract*, 2020, 48(4): 169-179.
- [3] Zhang L, Feng X K, Zhang D Q, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, risk factors, and outcome [J]. *Circulation*, 2020, 142(2): 114-128.
- [4] Ren B, Yan F F, Deng Z M, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan [J]. *Circulation*, 2020, 142(2): 181-183.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓，塞与肺血管病工作委

- 员会, 等. 等新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(11): 808-813.
- [6] 高倩, 甄凯元, 刘鹏, 等. 关注新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症的预防和诊治:《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行)》解读 [J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(3): 259-262.
- [7] 周胜元, 刘玥, 付滨, 等. 中药复方制剂抗血栓作用机制的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 893-896.
- [8] 阮灏, 马晓娟, 孙明月, 等. 益气活血中药抗血栓作用研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(1): 71-74.
- [9] 武晏屹, 叶琳, 苗明三. 基于数据挖掘的中药雾化吸入治疗下呼吸道感染用药规律分析 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(4): 47-51.
- [10] 武晏屹, 田硕, 雷会霞, 等. 基于数据挖掘的中药增强机体免疫功能用药规律分析 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 41-45.
- [11] 崔琳琳, 宋亚刚, 苗明三. 基于网络药理学和分子对接的陈皮干预 COVID-19 的可能机制 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 28-33.
- [12] 宗阳, 丁美林, 马世堂, 等. 以血管紧张素转换酶 II (ACE2) 为受体挖掘治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 潜在中药及单体成分 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1123-1129.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 3-384.
- [14] 任艳玲. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018.
- [15] 梁杨, 丁长松. 基于数据挖掘的冠心病辨证用药规律研究 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3742-3746.
- [16] 马洁, 马瑞改, 白秋江. 基于 Apriori 算法的阿托伐他汀联合降压药相互作用不良反应高危因素的关联性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(18): 1962-1967.
- [17] 熊平. 数据挖掘算法与 Clementine 实践 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2011: 88-89.
- [18] 马林纳, 王瑞, 苗明三. 基于数据挖掘的治疗肺纤维化中药用药规律分析 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1406-1411.
- [19] 唐标, 邓常清. 基于网络药理学的降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝病作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3493-3500.
- [20] 姚运秀, 贺桢翔, 刘晓凤, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的抗病毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的潜在物质基础研究 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1386-1396.
- [21] 宗阳, 姚卫峰, 单进军, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻清宣止咳颗粒治疗儿童新型冠状病毒肺炎活性化合物 [J]. 世界中医药, 2020, 15(4): 477-483.
- [22] Woehl B, Lawson B, Jambert L, et al. 4 cases of aortic thrombosis in patients with COVID-19 [J]. JACC: Case Rep, 2020, 2(9): 1397-1401.
- [23] 邹海, 李慧洋, 张有志, 等. 新型冠状病毒感染与凝血功能关系的研究进展 [J]. 医药导报, 2020, 39(4): 448-451.
- [24] Varga Z, Flammer A J, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [J]. Lancet, 2020, 395(10234): 1417-1418.
- [25] Bikdeli B, Madhavan M V, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state of the art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(23): 2950-2973.
- [26] 孙春霞, 白霞. 浅谈深静脉血栓的中医预防及护理 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A5): 253.
- [27] 石锦, 莫建文. IL-6 在创伤性深静脉血栓中的研究进展 [J]. 赣南医学院学报, 2020, 40(3): 302-307.
- [28] 黄友, 杨莎莎, 林夏, 等. 基于网络药理-分子对接研究附子理中丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 药学报, 2020, 55(8): 1812-1822.
- [29] 张飞. VEGF 及 SiRNA 和 AP-2 α 对动脉粥样硬化斑块的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [30] 宋朝彦, 董晓辉, 谢东. 丁苯酞对大鼠脑创伤后 caspase-3 的表达与细胞凋亡的影响 [J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(2): 107-110.
- [31] 张英霞, 张云. 血清白蛋白的功能及应用 [J]. 海南大学学报: 自然科学版, 2007, 25(3): 315-320.
- [32] 张伟. EGFR 与 VEGF 在食管鳞癌组织中的表达分析 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(31): 37.
- [33] Kim H I, Hong S H, Ku J M, et al. Tonggyu-tang, a traditional Korean medicine, suppresses pro-inflammatory cytokine production through inhibition of MAPK and NF- κ B activation in human mast cells and keratinocytes [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 186.
- [34] 张岩, 唐德志, 舒冰, 等. 基于文献探讨中药干预新型冠状病毒肺炎的作用机制 [J]. 中医杂志, 2020, 61(13): 1110-1117.
- [35] 甘晓, 应燕萍. 氧化应激与血栓性疾病关系的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(8): 758-762.
- [36] 刘振江. VEGF、ENOS 表达影响内皮细胞膜稳定性促

- DVT 形成的研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- [37] 梁晗. PCT 与 IL-6 联合检测对新冠病毒感染肺炎的临床价值研究 [J]. 智慧健康, 2020, 6(29): 20-22.
- [38] 孙晶晶, 刘纯, 杨增伟, 等. 血清加热灭活法对新型冠状病毒肺炎患者的降钙素原和白细胞介素-6 检测结果的影响研究 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2020, 46(2): 10-13.
- [39] 昌仲勇, 杨为斌, 王强, 等. 血清 hs-CRP、IL-6、PCT 对新型冠状病毒肺炎患者的诊断及预后评估的临床意义 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 417-420.
- [40] 邹青旭, 林风武, 王岩, 等. 老年新型冠状病毒肺炎患者血清 IL-2R、IL-6、TNF- α 水平变化及临床意义 [J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(4): 692-694.
- [41] 丁萌, 张青云, 景阳, 等. C-反应蛋白、白介素-6 和 D-二聚体在下肢深静脉血栓形成患者干预前后血清中的表达及意义 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(1): 63-65.
- [42] 余洁, 彭哲, 谢婷, 等. 木犀草素对哮喘患儿外周血单核细胞 TNF- α 和 IL-6 分泌的影响及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(13): 1580-1583.
- [43] 梁艳玲, 蒋威. 槲皮素的心血管保护作用研究进展 [J]. 解剖学研究, 2018, 40(5): 444-448.
- [44] 张喜平, 李宗芳, 刘效恭. 黄芩素的药理学研究概况 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(6): 711-713.

[责任编辑 潘明佳]