

• 数据挖掘与循证医学 •

儿童中成药在呼吸和消化系统疾病中的用药特点与成分特征

李玲, 曾敬其, 杨艳君, 朱毛毛, 杨冰, 贾晓斌*, 封亮*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

摘要: **目的** 探索分析儿童中成药治疗呼吸和消化系统疾病的用药规律和成分特征, 为小儿呼吸系统、消化系统疾病的治疗及新药研发提供参考。**方法** 搜集《中国药典》2020年版一部中治疗小儿呼吸系统和消化系统疾病的中成药处方, 对其中的中成药饮片进行频次和关联规则分析, 利用 TCMSp、ETCM、TCMD 数据库对高频饮片进行成分检索, 通过 RDKit 化学信息分析平台计算获得相应的分子描述符, 最后提取环结构获得 Murcko 骨架。**结果** 共搜集得到小儿呼吸系统中成药处方 106 种、消化系统 61 种, 剂型共涉及 12 种。其中治疗呼吸系统中成药主要包含清热、发散类中药, 药性以寒为主, 以苦寒居多, 主要归肺、心经; 而治疗消化系统中成药主要包含消食、理气类中药, 药性以甘温居多, 主要归脾、胃经。对成分骨架结构进行统计, 发现两系统重叠骨架占比大, 多为黄酮类、苯环类等, 对特有成分的理化性质进行分析, 发现二者有显著性差异。**结论** 儿童中成药治疗呼吸系统疾病常用入肺经的清热药, 治疗消化系统疾病常用归脾、胃经的消食药, 且用药偏温和, 与儿童脾胃虚弱、五脏娇嫩相适应。通过化学信息学研究发现治疗呼吸系统和消化系统疾病共有成分骨架在两系统中占比均较高, 多以苯环类、黄酮类等为主, 与两系统疾病常关联发作相关。

关键词: 小儿; 中成药; 呼吸系统; 消化系统; 数据挖掘; 化学信息学

中图分类号: R285; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)03-0859-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.020

Medication and component characteristics of Chinese patent medicines in children with respiratory and digestive system diseases

LI Ling, ZENG Jing-qi, YANG Yan-jun, ZHU Mao-mao, YANG Bing, JIA Xiao-bin, FENG Liang

School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective To explore and analyze the medication rules and composition characteristics of Chinese patent medicines in the treatment of respiratory and digestive system diseases in children, so as to provide reference for the treatment of respiratory and digestive system diseases in children and the research and development of new drugs. **Methods** The prescriptions of Chinese patent medicines in the treatment of pediatric respiratory and digestive system diseases in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition) were collected, and the frequency analysis and association rule analysis were performed on the traditional Chinese medicine decoction pieces (TCMDP) among them, and the composition search of high-frequency TCMDP was performed through the three major databases of TCMSp, ETCM and TCMD; And the corresponding molecular descriptors were obtained through the calculation of RDKit chemical information analysis platform, and finally the ring structure was extracted to obtain the Murcko skeleton. **Results** A total of 106 prescriptions for pediatric respiratory system and 61 prescriptions for digestive system were collected, and 12 dosage forms were involved. The Chinese patent medicines for the treatment of respiratory system mainly included clearing heat and diverging traditional Chinese medicines (TCMs), with a cold nature and a bitter taste, which mainly belong to lung and heart meridians, while the Chinese patent medicines for the treatment of digestive system mainly included appetizing and *qi*-regulating TCMs, with a sweet nature and a warm taste, which mainly belong to spleen and stomach meridians. According to the statistics of the composition skeleton structure, it

收稿日期: 2022-11-06

基金项目: 中国药科大学双一流创新团队(CPU2018GY11); 天然药物活性组分与药效国家重点实验室资助项目(SKLMZZ202025); 江苏省科技成果转化专项资金项目(BA2020077); 江苏省卫生健康发展研究中心开放课题(JSHD2021040)

作者简介: 李玲(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂与创新中药研究。E-mail: ll15207160012@163.com

*通信作者: 贾晓斌(1966—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药炮制与特色制药技术的传承与创新。

E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

封亮(1981—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药制剂与创新中药研究。E-mail: wenmoxiushi@163.com

was found that the overlapping skeleton of the two systems accounted for a large proportion, mostly flavonoids and benzene rings and so on. The physical and chemical properties of the unique components were analyzed and significant differences were found between the two systems. **Conclusion** Chinese patent medicines for children are commonly used to treat respiratory system diseases with heat-clearing drugs that enter the lung meridian, and to treat digestive system diseases with antiphlogistic drugs that enter the spleen and stomach meridians, and the drugs are mild, which are suitable for children with weak spleen and stomach and delicate organs. Through cheminformatics research, it was found that the skeleton of common components for treating respiratory and digestive system diseases is high in both systems, mostly with benzene ring, flavonoids, etc., which are related to the often associated episodes of diseases in both systems.

Key words: children; Chinese patent medicines; respiratory system; digestive system; data mining; cheminformatics

呼吸系统疾病和消化系统疾病为临床中儿童高发疾病,二者作为儿童疾病重要组成部分,是婴幼儿时期儿童的最常见疾病,儿童因各项机体功能尚未发育成熟,呼吸系统和消化系统生理解剖特点异于成人,免疫功能较差,容易遭受多种病原物的侵袭和感染,严重影响儿童身心健康及正常生长发育^[1]。从中医角度出发,中医讲究整体观,提出“肺和大肠相表里”^[2],肺气肃降,调畅气机,布散津液,可促进胃肠的传导,有利于糟粕排出,而胃肠传导正常,糟粕下行,有利于肺气的肃降,可见呼吸系统和消化系统生理和病理密切相关。例如,采用“培土生金”疗法治疗儿童呼吸系统疾病^[3],中医认为脾和肺关系密切,是母子之脏,相互影响,虽病灶在于肺,但通过调理脾胃以益气,从而达到治疗呼吸系统疾病的目的;而肺气不足,也会影响脾胃,出现肺脾同病的症状,如气机不利是消化不良发病的重要病机,肺气不调,导致肺胃蕴热,极易出现咳嗽、大便秘结等症状,如儿童清热导滞丸、小儿消积止咳口服液等在使用清热饮片的同时兼用调理脾胃的饮片。

中成药是以我国传统中医药理论为基础,同时结合现代制药技术的产物,且相比于化学药物,中成药不良反应少、药效缓和、使用便捷^[4],在儿科各类疾病的治疗方面应用广泛,但对于儿童呼吸系统和消化系统中成药的用药特点研究甚少,所以有必要对儿童这两系统中成药复方进行用药特点和成分特征分析,以明确两系统用药规律,指导儿童中成药的研发。

本研究通过统计《中国药典》2020年版一部(以下简称药典)中收录的儿童中成药在呼吸和消化系统中的应用情况,对其用药特征进行分析,并且从成分角度出发,分析对比两系统成分的理化性质及Murcko骨架,总结儿童中成药在呼吸和消化系统疾病中的用药特点和成分特征,以期为临床治疗用药

和新药研发提供参考。

1 资料与方法

1.1 中药饮片的数据来源

检索药典“成方制剂和单味制剂”部分中治疗小儿呼吸和消化系统疾病的中成药名称、饮片组成、剂量占比等信息,其中饮片组成一致,剂型不同计为不同品种;处方中涉及炮制方法如炒、炒焦、制等,依据药典进行规范,如莱菔子(炒)统一为炒莱菔子,何首乌(制)统一为制何首乌等;中成药处方中涉及的化学药成分均不予统计。根据排除标准和纳入标准,搜集得到呼吸系统相关中成药处方共106种,消化系统相关中成药处方共61种。

1.1.1 纳入标准 (1)呼吸系统:功能中具有“清热”“解表”“止咳化痰”等,或对应现代医学中的“上呼吸道感染”“肺炎”“支气管炎”等疾病;(2)消化系统:功能主治中具有“消食”“通便”“化积”等,或对应现代医学中的“功能性消化不良”“便秘”“厌食”等;(3)功能主治针对儿童或用法用量中涉及儿童用量;(4)有具体的中药组成、主治、剂量的中药处方。

1.1.2 排除标准 (1)呼吸系统:功能主治中虽然有“痰”,但并非呼吸系统相关病症,如小儿抗癫痫胶囊;(2)消化系统:与营养不良相区分,如龙牡壮骨颗粒;(3)处方中无明确剂量。

1.2 中药饮片中化学成分的数据来源

以中药饮片作为关键词在TCMSP^[5](<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)、ETCM^[6](<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)和TCMID^[7](<http://47.100.169.139/tcmid/search/>)3大数据库中分别进行检索,得到化学成分名称。在PubChem中检索化学成分结构,查重和并。通过RDKit化学信息分析平台(<https://github.com/openforcefield/openff-toolkit>)计算获得中药饮片成分结构特征,包括分子组成描述符如环数、相对分子质量、氢键供体/受体数量、分

子性质如油水分配系数和定量评估类药性, 以及拓扑指数如拓扑极性表面积等。而后进一步提取饮片成分环结构, 保留连接环结构最少的键, 即得饮片成分的 Murcko 骨架。

1.3 数据分析

采用 SPSS Modeler 18.4 软件中的 Apriori 算法对呼吸和消化系统高频中药饮片(使用频次 ≥ 8)进行关联规则分析, 设置支持度 $> 10\%$ 、置信度 $> 80\%$ 、最大前项数为 5 等条件挖掘两系统处方中潜在的药物组合^[8-9], 若提升度 > 1 , 说明该药物组合在统计学上有意义。另外通过 μ 检验评价两系统饮片理化性质之间的差异, 当 $|\mu| > 1.96$ 时, 说明两系统饮片成分之间存在显著性差异^[10], 再通过

Chemdraw 18.0 将成分骨架进行可视化。

2 结果与分析

2.1 儿童中成药的优势剂型

治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药剂型统计结果见图 1, 分别包含 11 种和 9 种剂型。从统计结果可知, 颗粒剂是占比较高的剂型, 除此之外, 口服液在呼吸系统中位居第 2, 这是由于以上 2 种剂型溶解或混悬于水中后可加速药物的吸收, 达到快速起效的作用, 且儿童用颗粒剂和口服液常通过包合技术或加入矫味剂等来增加儿童服药的顺应性。另外, 丸剂在消化系统中的高频使用在于其可较好降低毒性且可延长在体药效, 丸剂也常包被糖衣以便于儿童服用。

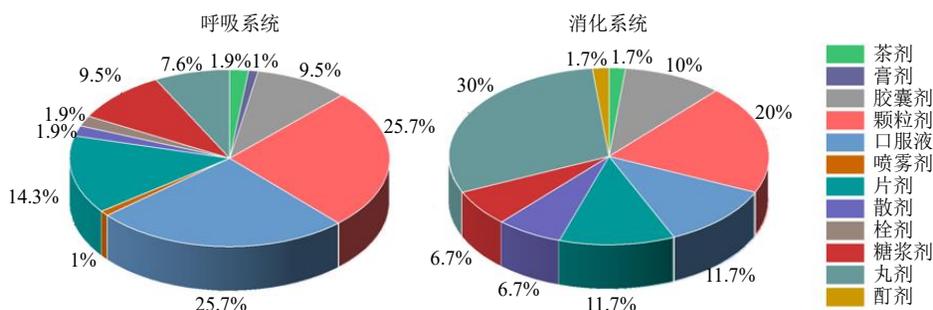


图 1 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药剂型统计

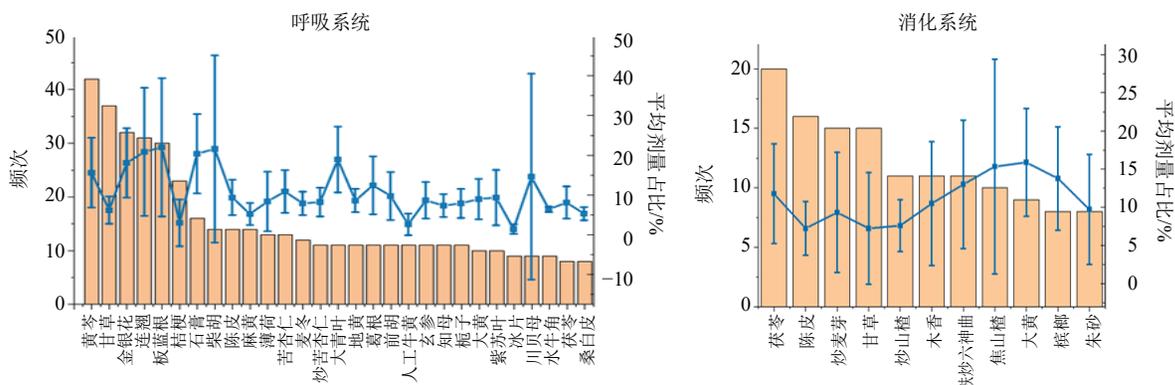
Fig. 1 Dosage forms statistics of Chinese patent medicines in treatment of respiratory and digestive system diseases in children

2.2 儿童中成药饮片用药特点

2.2.1 高频饮片分析 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药中高频饮片(频次 ≥ 8)的统计情况见图 2, 对两系统高频饮片出现频次及各饮片使用剂量在中成药整方中的平均占比进行了分析。其中呼吸系统相关的中成药处方中共涉及 246 种中药饮片, 累计频次 902 次, 使用频次 ≥ 8 的中药饮片共 29 味, 累计频次 453 次, 主要有黄芩(42 次, 15.49%)、甘草(37 次, 6.06%)、金银花(32 次, 17.95%)、连翘(31 次, 20.74%)、板蓝根(30 次, 21.87%)等。其中黄芩祛风利湿、化痰利咽、清肺热, 主治上呼吸道感染、肺炎等, 现代药理研究表明黄芩中黄芩苷和黄芩素具有较好的抗菌作用^[11]。许鹏飞等^[12]研究发现黄芩素具有良好的抗炎作用, 可以有效减轻肺炎链球菌感染的小鼠肺部水肿和病理损伤; 甘草性平、味甘, 在处方配伍中可缓和药性, 调和诸药, 且甘草本身具有润肺、补脾益气的作用, 外邪犯肺易导致咳嗽不断, 而久咳耗损正气, 且儿童稚

阴稚阳之躯, 配伍中加入甘草缓和清热药寒性的同时扶正耗损正气; 金银花甘寒清泄, 具有清热解毒之功, 且芳香疏散, 主散肺经热邪, 透热达表, 具有疏散风热之功, 马双成等^[13]发现金银花中的环烯醚萜苷类成分具有良好的抗呼吸道病毒感染的作用, 且金银花提取物可有效抑制炎症因子产生, 减轻脂多糖诱导的细胞炎症模型^[14]; 金银花常和连翘配伍, 适用于温病的各个阶段, 其在卫分能透表, 在气分可清解, 营分能透营转气, 在血分可清解血分热毒, 研究表明连翘酯苷对合胞病毒和腺病毒具有显著抑制作用^[15]; 板蓝根苦寒, 善于清解实热火毒、利咽散结, 板蓝根中含有大量抗病毒成分如木质素类、生物碱类等^[16-17]。

此外, 消化系统相关的中成药处方共统计得到 212 种中药饮片, 累计频次 511 次, 使用频次 ≥ 8 的饮片共 11 种, 累计频次 131 次。使用频次较高的药味为茯苓(20 次, 11.79%)、陈皮(16 次, 7.25%)、炒麦芽(15 次, 9.34%)、甘草(15 次, 7.25%)、炒



柱形表示频次，折线表示平均剂量占比
the column shows frequency and the broken line shows average dose ratio

图2 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药饮片使用情况

Fig. 2 Usage of decoction pieces in Chinese patent medicines for treating respiratory and digestive system diseases in children

山楂 (11次, 7.61%)。茯苓性平, 归脾经, 具有健脾、宁心的功效, 主治脾虚食少等症, 小儿脾胃虚弱, 脾气不足, 饮食不当加上脾虚容易出现功能性消化不良、腹胀等, 有研究表明茯苓甘草汤对功能性消化不良的大鼠胃底的 NO、乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 有明显影响, 可降低 NO 含量, 增加 AChE 含量, 有效促进胃和十二指肠的运动, 加快胃排空的速度^[18]; 陈皮辛散苦燥, 归肺、脾经, 具有理气健脾、调中燥湿的功效, 主要治疗由于脾胃不调、气滞所导致的功能性消化不良, 包括胃痛、胸闷、腹胀等症状, 陈皮富含挥发油, 对胃肠道具有温和刺激作用, 能有效促进消化液分泌, 排除肠内胀气; 炒麦芽性平、味甘, 归脾、胃经, 具有行气健脾、助消化的作用, 主要用于食积不消、脘腹胀痛、脾虚食少等症; 炒山楂性味酸

甘, 具有消食化积、行气散瘀的功效, 炒麦芽和炒山楂常配伍使用, 炒麦芽富含淀粉酶, 适用于米、面等食物积滞, 炒山楂富含有机酸, 可增加胃中消化酶的分泌, 增强蛋白酶、脂肪酶的活性, 善于消解油腻肉食积滞。本研究发现消化系统常用炮制后饮片, 以减少中药本身刺激性, 与儿童脾胃虚弱对药物不耐受相对应。

2.2.2 功效类别、性味归经分析 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药中高频饮片的功效类别、性味归经见图 3、4。其中呼吸系统中高频中药饮片共涉及 14 类, 频次最高的为清热药 (14 次, 48.26%), 药性以寒 (257 次, 56.73%)、凉 (66 次, 14.57%) 为主, 药味以苦 (307 次, 49.84%)、辛 (121 次, 19.64%) 居多, 归经共包含 12 条, 且多入肺 (141 次, 11.16%) 经。中医将儿童肺系疾病分为两大类,

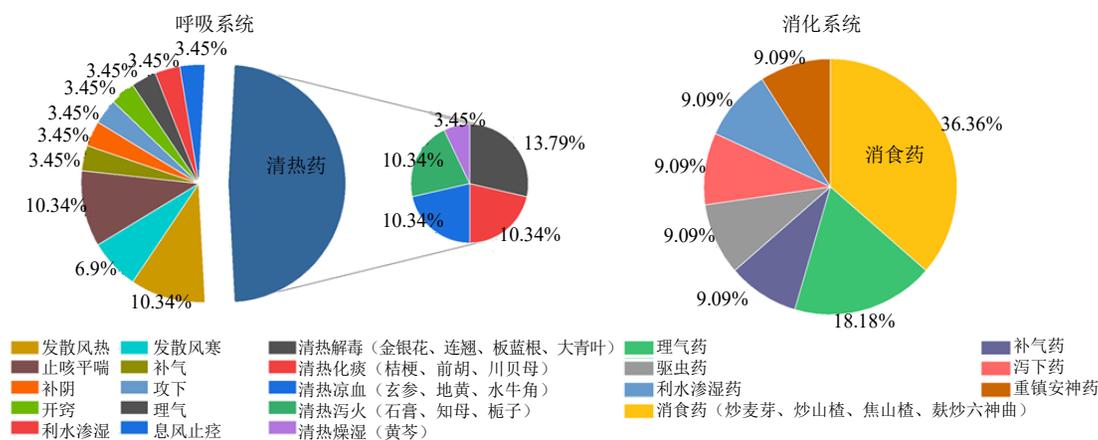


图3 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药饮片功效类别分析

Fig. 3 Efficacy category analysis of decoction pieces in Chinese patent medicine for treating respiratory and digestive system diseases in children



图 4 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药饮片性味归经分析

Fig. 4 Analysis of flavor and meridian tropism of decoction pieces in Chinese patent medicine for treating respiratory and digestive system diseases in children

一类为风寒或喘型，另一类为燥热伤肺型。风寒或喘型以咳嗽或喘、发热、清涕、痰多等为辨证要点，常通过使用散寒宣肺、清热化痰类中药治疗，如桔梗清热祛痰，金银花、连翘清热解毒；燥热伤肺型以咳嗽无喘、发热或不发热、痰少、咽痛等为辨证要点，常用清热泻火、凉血解毒类中药，如石膏、知母泻火，玄参、地黄凉血等。小儿肺部疾病多使用辛凉，苦寒剂，辛为中药五味之首，能散能行，善走窜，主入肺经，具有发散、行气、行血之功，正如《素问·藏气法时论》中所言辛味药为“辛散”，汪昂言“辛者能散能润能横行”，《素问·宣明五气》言：“五味所入，辛入肺。”入肺经可散表邪，肺在体合皮毛，皮毛为一身之表，具有防御外邪的作用，辛味药可发散表邪，如《灵枢·五味论》中所言：“辛入而与汗俱出”，可知发汗是辛味中药祛除表邪的方法，现代药理研究表明辛味中药含有大量挥发性成分，可兴奋中枢神经系统，扩张皮肤毛细血管，促进微循环，兴奋汗腺增加汗液分泌，从而起到发汗解热的作用。气有小寒，谓之性凉，凡热不甚，用寒则伤正者，凉药之所为也，风热犯肺，则需辛凉解表以解在表风热之邪。若表邪入里，以热而夹湿为主，则使用苦寒清热类中药，所谓“寒以清热，苦以燥湿”，如苦寒的黄芩和栀子配伍，能泄肺清热，黄芩与知母为伍，可清润肺燥并化痰热，苦寒中药配伍使用常用以治疗肺热咳喘、痰多黄稠、小便不利等症。现代药理学研究表明，苦寒中药常含有生物碱和苷类成分，具有广谱抗菌、抗病毒、抗炎、止咳平喘等作用，以上体现了苦寒入肺经，即中药的清热泻火、宣肺之功。

消化系统中使用频次 ≥ 8 的中药饮片共涉及 7

类，频次最高的为消食理气药（74 次，54.54%），药性以温（64 次，48.85%）、平（50 次，38.17%）为主，药味以甘（87 次，50.00%）、苦（44 次，25.29%）、辛（22 次，12.64%）居多，归经共包含 12 条，主入脾（115 次，28.40%）、胃（87 次，21.48%）经。脾胃为生化之源，后天之本，主运化，如果儿童饮食不当、损伤脾胃导致食积停滞，从而脘腹胀满、便秘泄泻、不思饮食，此时使用消食积类中药，如炒山楂、炒麦芽、麸炒六神曲等，以温平、甘辛为主，主入脾、胃经，健脾开胃，加之行气类中药木香，辛散走窜，促进胃肠蠕动，缓解功能性消化不良、便秘泄泻等症状。

2.3 儿童中成药饮片配伍规律

治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药中高频饮片的关联规则网络图见图 5，共获得治疗呼吸系统疾病核心药物组合 9 种，治疗消化系统疾病核心药物组合 13 种。其中治疗儿童呼吸系统疾病中成药中置信度较高的药物组合为连翘-金银花-板蓝根-黄芩（支持度 10.38%、置信度 100.00%）、连翘-金银花-黄芩（支持度 10.38%、置信度 100.00%）、金银花-栀子（支持度 18.87%、置信度 95.00%），与高频药物的统计结果高度相关。儿童呼吸系统疾病通常为肺系疾病，以上中药饮片多入肺经，连翘性苦、微寒，气芬芳，质轻扬，既可散上焦风热，透达表邪，又有透热转气之功，对温病卫、气、营、血 4 个阶段均有效果，且小儿发病，往往心火旺盛，日夜啼哭，连翘入心经，可清心火；金银花气芳香，质升散，甘寒入肺、胃经，善解上焦诸热，清解表邪，凡外感风寒或温病初起皆可使用，又有透营转气之功，与连翘合用轻清宣散、清热解毒之功倍增，凡温病 4 阶段均可使用；

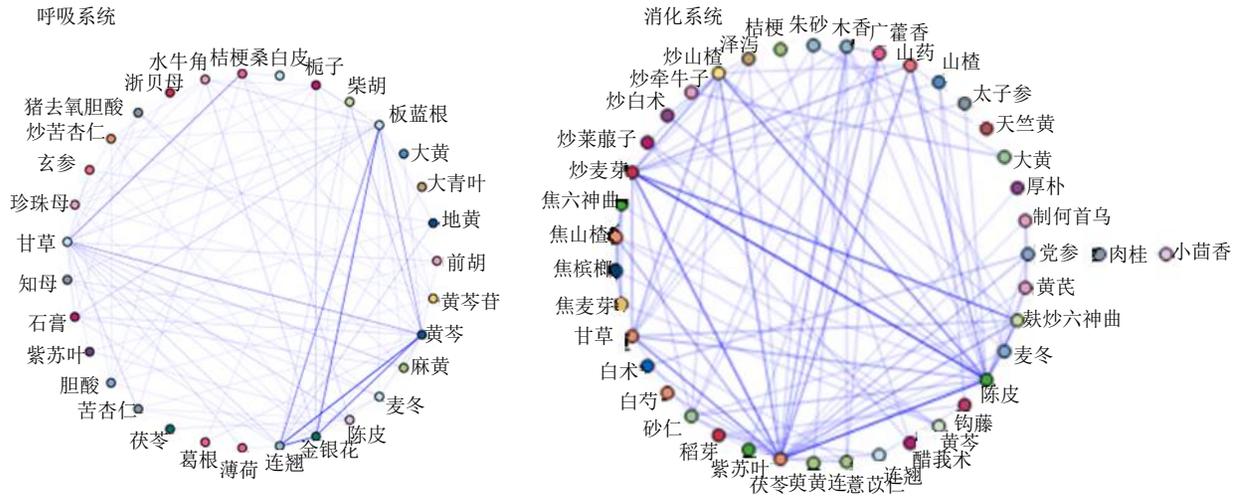


图5 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药配伍规律

Fig. 5 Compatibility of Chinese patent medicine in treatment of respiratory and digestive system diseases in children

板蓝根苦泄寒清，善于清解心、肝、胃热毒，长于凉血利咽，尤擅治疗咽喉肿痛，金银花与连翘合用，清热透邪的同时将表证毒邪祛除。黄芩苦寒清泄的同时具有燥湿解毒的功效，善清上焦湿热，祛肺与大肠之火。以上药味均有苦寒之性，合用需注意用量，以免对小儿脾胃造成损伤。

治疗儿童消化系统疾病中成药中置信度较高的药物组合为炒麦芽-麸炒六神曲-陈皮（支持度 11.29%，置信度 100.00%）、陈皮-炒山楂-炒麦芽（支持度 11.29%，置信度 100.00%）、陈皮-炒麦芽-茯苓（支持度 14.52%，置信度 100.00%）。儿童消化系统疾病多为功能性消化不良，炒麦芽性平、味甘，具有辅助消食和中、回乳的功效，麦芽中含有大量淀粉酶，善于消化淀粉类食物，山楂性温、味酸，擅长解肉类食物积滞，麸炒六神曲性温，味甘、辛，善于解米面食积滞，3药合用增加了消化食积的作用，且茯苓健脾，促进水湿运化，再配伍陈皮理气调中，在化解食积的同时调理脾胃。

2.4 中药饮片化学成分统计分析

治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药饮片中的成分统计情况见图 6。从统计结果可看出，两系统重叠饮片有 102 种，占比 28.7%，共有成分有 2999 种，占比 72.5%，呼吸系统独有成分有 698 种，占比 16.9%，消化系统独有成分有 440 种，占比 10.6%。从统计数据得出两系统重叠饮片占比较大，对两系统中成药说明书进行分析，发现存在较多中成药对儿童呼吸和消化系统均有调节作用的情况，如小儿敷脐止泻散温中散寒、止泻，小儿清热片用于小儿发热、大便不利等，表明较多中成药在治疗儿童呼吸和消化系统疾病时用药是高度关联的，高度重复的饮片成分也验证了部分中药饮片具有双向调节两系统功能的作用。

2.4.1 分子理化性质分析 对治疗儿童呼吸和消化系统中成药饮片特有的 698 和 440 种成分进行理化性质分析，见表 1。可看出，除了油水分配系数和定量评估类药性之外，芳香环数、相对分子质量、呼吸系统处方中的成分 消化系统处方中的成分

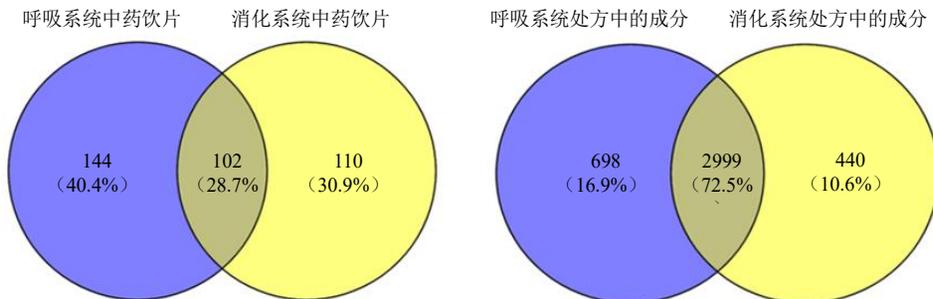


图6 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药饮片及其成分统计

Fig. 6 Statistics of decoction pieces in Chinese patent medicine and their components in treatment of respiratory and digestive system diseases in children

表 1 治疗儿童呼吸和消化系统疾病中成药高频饮片成分的重要分子理化性质

Table 1 Important molecular physicochemical properties of components from high frequency decoction pieces in Chinese patent medicines for treating respiratory and digestive system diseases in children

序号	理化性质	呼吸系统			消化系统			μ	$ \mu $
		Max	Min	$\bar{x} \pm s$	Max	Min	$\bar{x} \pm s$		
1	芳香环数量	9.00	0.00	0.94 ± 1.29	10.00	0.00	0.52 ± 1.12	5.80	5.80
2	分子环数	12.00	0.00	3.82 ± 2.50	12.00	0.00	2.48 ± 2.03	9.90	9.90
3	相对分子质量 (MolWt)	1 549.62	83.09	431.84 ± 253.16	1 701.21	45.09	313.15 ± 195.62	8.88	8.88
4	油水分配系数 (lgP)	12.15	-12.48	2.63 ± 3.18	14.98	-8.04	2.64 ± 3.34	-0.05	0.05
5	拓扑极性表面积 (TPSA)	611.58	0.00	115.57 ± 106.27	777.98	0.00	73.24 ± 84.87	7.42	7.42
6	氢受体数量	38.00	0.00	6.93 ± 6.42	46.00	0.00	4.23 ± 5.04	7.90	7.90
7	氢给体数量	23.00	0.00	3.86 ± 3.95	25.00	0.00	2.22 ± 3.43	7.40	7.40
8	定量评估类药性 (QED)	0.91	0.03	0.40 ± 0.22	0.88	0.02	0.44 ± 0.18	-3.35	3.35

氢给体/受体等 7 个理化性质的 $|\mu|$ 均大于 1.96, 说明治疗儿童呼吸和消化系统中药饮片成分在这 7 种理化性质上具有显著性差异。定量评估类药性 (quantitative estimate of drug-likeness, QED) 的 μ 值为 -3.35, 说明治疗儿童消化系统中成药饮片成分类药性更强, 更易被开发成新药。

另外, 溶解度是影响药物吸收发挥药效的关键因素, 中药中有效成分多为相对分子质量大、溶解度差的天然活性成分, 这些性质也直接导致了其口服吸收差、生物利用度低, 从而阻碍了其在制剂中的应用^[19-20]。油水分配系数是评价药物溶解度和组织渗透性, 预测药物吸收的重要参数, 而拓扑极性表面积 (topological molecular polar surface area, TPSA) 是基于极性表面积对化合物的脂溶性和水溶性进行描述的物理参数, 对两系统单独成分的理化性质进行描述, 发现油水分配系数 (lgP) 和 TPSA 的 μ 值分别为 -0.05 和 7.42, 说明治疗儿童呼吸系统中成药饮片成分的水溶性更大, 从芳香环数、分子环数、相对分子质量的 μ 值也可以看出治疗儿童消化系统疾病中中成药饮片成分相对分子质量较大, 芳香环数和分子环数更多, 结构更加刚性, 从而水溶性也相对较差。从理化性质角度可看出治疗儿童呼吸系统中成药饮片成分的水溶性更大, 可以更好地在体内转运, 而治疗儿童消化系统疾病中中成药饮片成分结构更加刚性, 脂溶性更强, 更容易穿透细胞膜从而被吸收。

2.4.2 Murcko 骨架分析 Murcko 骨架是从化合物分子结构中除去多余侧链, 提取母核, 对化合物骨架进行分析的方法^[21]。治疗儿童呼吸和消化系统疾病中中成药饮片成分 Murcko 骨架分析结果见图 7、8。治疗儿童呼吸系统中成药饮片成分共筛选得到 1565 种 Murcko 骨架, 累计频次 4304 次; 治疗

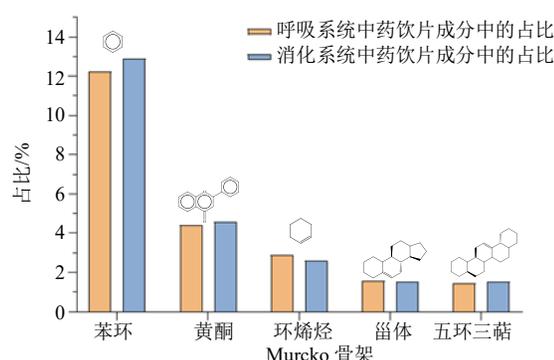


图 7 共享 Murcko 骨架占比

Fig. 7 Ratio of Share Murcko skeleton

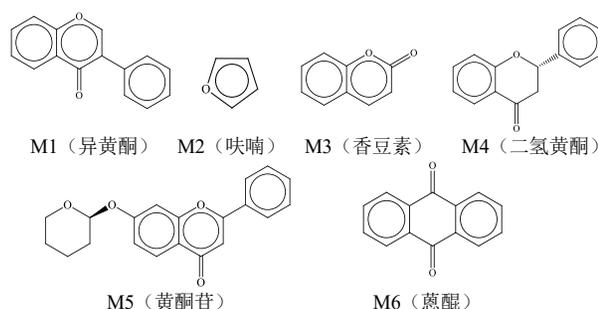


图 8 高频 Murcko 骨架结构

Fig. 8 Structures of high-frequency Murcko skeleton

儿童消化系统疾病中中成药饮片成分筛选得到 1337 种 Murcko 骨架, 累计频次 4196 次; 两系统共享 Murcko 骨架 22 种, 在呼吸系统中累计出现频次 1234 次, 消化系统中累计出现频次 1265 次, 可见共享骨架在两系统中出现次数均较多。其中共享 Murcko 骨架中占比最高的前 5 种分别为苯环 (1088 次, 42.52%)、黄酮 (382 次, 14.93%)、环烯烃 (239 次, 9.34%)、甾体 (133 次, 5.20%) 及五环三萜 (128 次, 5.00%)。此外, 除去 5 种占比最高的共享 Murcko 骨架之外, 两系统中分别占比前 5 位的 Murcko 骨架见表 2。

表2 治疗儿童呼吸和消化系统中成药饮片成分的5种高频Murcko骨架

Table 2 Five high-frequency Murcko skeletons of components from decoction pieces in Chinese patent medicines for treating respiratory and digestive system diseases in children

Murcko 骨架	呼吸系统高频成分		Murcko 骨架	消化系统高频成分	
	频次	频率/%		频次	频率/%
异黄酮	49	1.14	异黄酮	47	1.12
呋喃	48	1.12	呋喃	41	0.98
香豆素	37	0.86	二氢黄酮	35	0.83
二氢黄酮	35	0.81	蒽醌	33	0.79
黄酮苷	33	0.77	香豆素	30	0.71

对比治疗儿童呼吸和消化系统中成药饮片成分Murcko骨架,发现呼吸系统治疗药物中黄酮类成分和香豆素类成分占比较高。黄酮类成分广泛存在于植物中,在清热解毒类中药中,黄酮类成分如黄芩素、汉黄芩素等除了具有清热解毒、抑制微生物生长作用外,还具有增加排尿、轻度抑制实验性气喘、保护肝脏等作用^[22];而香豆素类成分具有抗菌消炎、抗病毒等与清热解毒功效相关的药理作用,如茵陈和滨蒿中含有蒿七叶内酯二甲醚,可用来治疗急性肝炎^[23]。消化系统治疗药物中占比较高的骨架为黄酮类和蒽醌类,槲皮素是具有多种生物活性的黄酮类成分,研究报道其可通过肌球蛋白的磷酸化程度和Mg²⁺-ATP酶活性来调节胃肠道平滑肌功能,同时具有抗炎、抗过敏等药理作用^[24]。此外,蒽醌类成分可促进肠胃蠕动,具有泻下作用,纪晓萍等^[25]采用溃疡性结肠炎小鼠模型,对大黄中游离蒽醌的泻下、肠推进能力的机制进行研究,发现大黄中的蒽醌类成分能有效抑制胰酶分泌,可促进胃液分泌,有健胃助消化作用。综上,说明两系统部分高频骨架和功能具有一定相关性。

3 讨论

呼吸系统和消化系统疾病为儿童高发疾病,对儿童用中成药进行统计,发现多集中在小儿呼吸和消化系统。本研究从两系统剂型、所含饮片和饮片成分的角度对两系统中成药进行分析。在剂型方面,发现两系统常用剂型多为颗粒剂、口服液、丸剂等,其中颗粒剂、口服液虽服用携带方便但不易更改剂量,于不同年龄段儿童来说用药剂量不便加减,而丸剂虽然常包被糖衣且制备成卡通形状以诱导儿童服用,具有缓释的特点,但丸剂本身不便儿童吞咽,且剂量变更存在随意性,常引发儿童用药剂量不准、药效差等问题,且在剂型设计时应充分

考虑疾病特点,如呼吸系统多为急性发作,可选择速释制剂如气雾剂等^[26],而消化系统疾病多发生在胃肠,剂型设计时应充分考虑药物的稳定性,可选择肠溶衣包裹或直肠给药等新型给药方式^[27]。

对常用饮片及其相关性质进行分析,分别得了两系统的用药特点和规律,发现呼吸系统用药集中在清热药,药性以寒凉为主,多归肺经;消化系统用药多集中在消食药,药性以温平为主,多入脾、胃经;发现两系统用药特点与本身疾病的特点相一致,且两系统饮片使用重叠率较高,说明呼吸和消化系统疾病密不可分。另外,通过分析两系统饮片使用情况,可看出消化系统饮片多使用炮制品以缓和药性,相比之下呼吸系统中成药中炮制品出现的次数较少,儿童脏腑娇弱,在使用中药时应充分考虑饮片药性,对于儿童中成药研发而言选择适当的炮制品尤为重要。

对两系统饮片成分骨架及理化性质进行分析,发现共有骨架在两系统中累计出现频次较高,结合两系统用药多联合使用的特点^[28-30],说明骨架分析结果的可靠性。对治疗两系统中成药饮片成分独有骨架类型的分析发现,呼吸系统常用骨架为黄酮类,多具有清热解毒作用,而消化系统常用骨架为蒽醌类,多具有泻下作用,以上分析结果为儿童中成药设计提供了另一种思路,即结合适应证从成分骨架角度出发选择具有相应功能特点的骨架类型,以降低中药成分体系的复杂性与儿童服用过多引起肝肾毒性等不良反应。对成分理化性质进行分析,发现呼吸系统用药成分水溶性较大,而消化系统用药成分的脂溶性更强,中药的成分复杂,生物利用度常较差,通过对成分理化性质进行分析可以指导成分结构修饰及合理选择优势组分研发新药。

综上所述,本研究通过数据挖掘和化学信息学

的方法对儿童呼吸和消化系统中成药处方进行分析, 获得了两系统中成药处方的高频中药饮片、饮片性味归经、关联药物组合等, 从饮片成分出发, 比较了两系统用药成分的理化性质和 Murcko 骨架特征, 从微观层面分析了两系统的功效和化学结构性质之间的内在联系, 为儿童两系统疾病的合理用药和研发提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马原, 黄裕翔, 李黎, 等. 某妇产儿童专科医院 2016—2020 年儿科住院患者疾病谱特征分析 [J]. 现代预防医学, 2022, 49(16): 2893-2898.
- [2] 蔡琦玲. “肺与大肠相表里”及其在呼吸系统疾病中的应用 [J]. 继续医学教育, 2012, 26(12): 49-52.
- [3] 李梦云, 张晓琳, 耿少怡. “培土生金”在小儿呼吸系统疾病的临床应用 [A] // 第二十三次全国儿科中西医结合学术会议资料汇编 [C]. 沈阳: 中国中西医结合学会儿科专业委员会, 2019: 133.
- [4] 王念, 冷媛媛, 刘骏, 等. 已上市中成药治疗小儿上呼吸道感染的核心处方挖掘 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1801-1809.
- [5] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [6] Xue R C, Fang Z, Zhang M X, et al. TCMID: Traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D1089-D1095.
- [7] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, et al. ETCM: An encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [8] 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.
- [9] 薛宁, 郭桓博, 马瑞雪, 等. 基于数据挖掘的中医药治疗消化性溃疡用药特点研究 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 799-805.
- [10] 雷蕾, 杨乐, 李小阳, 等. 基于化学信息学的解表与收涩中药成分比较研究 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1822-1827.
- [11] 张春辉, 张雯, 张慧, 等. 黄芩主要成分黄芩苷和黄芩素的体外抑菌试验 [J]. 中兽医医药杂志, 2020, 39(4): 83-85.
- [12] 许鹏飞, 陈渊锦, 王丽苹, 等. 黄芩素有效抑制小鼠肺炎球菌性肺炎感染引起的炎症 [J]. 药物生物技术, 2021, 28(4): 336-341.
- [13] 马双成, 刘燕, 毕培曦, 等. 金银花药材中抗呼吸道病毒感染环烯醚萜苷类成分的定量研究 [J]. 药物分析杂志, 2006, 26(8): 1039-1042.
- [14] 曾安琪, 华桦, 陈朝荣, 等. 金银花、山银花抗炎药理作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3938-3944.
- [15] 肖会敏, 王四旺, 王剑波, 等. 连翘抗病毒的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(2): 9-10.
- [16] Yang Z F, Wang Y T, Zheng Z G, et al. Antiviral activity of *Isatis indigotica* root-derived clemastanin B against human and avian influenza A and B viruses *in vitro* [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4): 867-873.
- [17] Nie L X, Wu Y L, Dai Z, et al. Antiviral activity of *Isatis Radix* derived glucosinolate isomers and their breakdown products against influenza A *in vitro/ovo* and mechanism of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 251: 112550.
- [18] 曹峰, 傅延龄. 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠胃底 NO、ACHE 影响的实验研究 [J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(4): 43-46.
- [19] 何佳莹, 袁芳英, 刘湾, 等. 中药多糖对葛根素口服生物利用度及其跨膜转运机制的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4738-4745.
- [20] 王艳华, 张继芬. 难溶性成分口服吸收促进技术在中药复方中的应用进展 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1559-1564.
- [21] 雷蕾, 李小阳, 刘骏, 等. 化学功效组学: 中药现代研究的新方向—以止血药和活血化瘀药核心成分群研究为例 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(24): 6803-6809.
- [22] Zhao Q, Chen X Y, Martin C. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants [J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2016, 61(18): 1391-1398.
- [23] 黄丽平, 许远航, 邓敏贞, 等. 茵陈的化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(4): 676-690.
- [24] Bule M, Abdurahman A, Nikfar S, et al. Antidiabetic effect of quercetin: A systematic review and meta-analysis of animal studies [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 494-502.
- [25] 纪晓萍, 张炯丰, 方东生, 等. 大黄中游离蒽醌影响溃疡性结肠炎模型小鼠泻下、肠推进能力的机制 [J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(3): 443-444.
- [26] 陈正奕, 朱海芳. 气雾剂在呼吸系统疾病中的合理应用 [J]. 上海医药, 2011, 32(3): 123-124.
- [27] 周孜. 中药直肠给药在消化系统疾病中的应用 [J]. 中国药学杂志, 1989, 24(2): 95-98.
- [28] 汪永红, 封玉琳, 林外丽, 等. 培土生金法辨治小儿呼吸系统疾病的思路及临证应用: 董氏儿科传人王霞芳经验总结 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(3): 2-5.
- [29] 董斐. 胃肠积热与小儿肺炎喘嗽的相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [30] 周俊亮, 潘奔前. 脾胃学说在儿童体质保健中的应用研究 [J]. 中医学报, 2008, 36(3): 11-12.

[责任编辑 潘明佳]