

• 数据挖掘与循证医学 •

数据挖掘《中国药典》2020 年版肾病相关中药成方制剂的核心药对及其作用靶点预测

孙梦豫¹, 邓清月¹, 孙澜彬¹, 田子怡¹, 郑媛¹, 刘薇¹, 黎明霞¹, 马嘉慕¹, 齐晓丹², 王秀环^{1*}, 折改梅^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 东阿阿胶股份有限公司, 山东 聊城 252200

摘要: 目的 挖掘《中国药典》2020 年版一部(简称《中国药典》)肾病相关中药成方制剂的核心药对, 并研究其治疗肾病的作用机制。方法 以《中国药典》为数据来源, 使用 Excel 建立数据库。使用 R studio 软件通过 R 环境对数据库进行频次分析、关联规则分析、聚类分析和处方相似度分析。使用 VOSviewer 软件通过文献计量学的方法筛选肾病相关热点靶点。使用 Discovery Studio 软件将核心药对治疗肾病的主要化学成分和肾病热点靶点进行分子对接, 探究其作用机制。结果 数据库中包含中药处方 166 首, 中药 347 味, 药味总频次 1 786 次。Apriori 和 Eclat 关联规则分析得到核心药对“山药-茯苓”; 聚类分析和相关性分析得到核心药对“山茱萸-牡丹皮”; 处方相似度分析得到核心处方六味地黄丸。文献计量学研究得到肾病相关热点靶点转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 和通路 TGF- $\beta 1$ /Smad。分子对接研究表明核心药对通过作用于 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路发挥治疗肾病的作用。结论 研究挖掘了《中国药典》中治疗肾病的核心药对, 并预测了其作用机制, 对指导临床用药、发现新药以及中医药现代化提供了研究思路和方法。

关键词: 《中国药典》; 肾病; 中药成方制剂; 数据挖掘; 文献计量学; 药对; 山药-茯苓; 山茱萸-牡丹皮; 六味地黄丸

中图分类号: R285; G350 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)01-0191-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.01.019

Data mining of core drug pairs from traditional Chinese medicine prescription related to nephropathy in *Chinese Pharmacopoeia* 2020 edition and prediction of their action targets

SUN Mengyu¹, DENG Qingyue¹, SUN Lanbin¹, TIAN Ziyi¹, ZHENG Yuan¹, LIU Wei¹, LI Mingxia¹, MA Jiamu¹, QI Xiaodan², WANG Xiuhuan¹, SHE Gaimei¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Dong'e Ejiao Co., Ltd., Liaocheng 252200, China

Abstract: Objective To explore the core drug pairs from traditional Chinese medicine (TCM) prescription related to kidney disease in the first part of the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (*Chinese Pharmacopoeia* for short), and study its mechanism of action in the treatment of kidney disease. **Method** *Chinese Pharmacopoeia* was used as the data source, and Excel was used to establish the database. Frequency analysis, association rule analysis, cluster analysis and prescription similarity analysis were performed on the database through R environment using R studio software. VOSviewer software was used to screen the hot targets related to kidney disease by bibliometric methods. Discovery Studio software was used to molecular dock between the main chemical components of the core drugs in the treatment of nephropathy and the hotspot targets of nephropathy to explore their mechanisms of action. **Results** The database contained 166 TCM prescriptions, 347 TCMS, and the total frequency of the flavors was 1 786 times. Apriori and Eclat

收稿日期: 2024-07-21

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82104531); 国家自然科学基金面上项目(82074121); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目—中药化学

作者简介: 孙梦豫(2000—), 女, 硕士研究生。E-mail: sunmengyuwsry@163.com

***通信作者:** 王秀环(1990—), 女, 副研究员, 从事中(民族)药药效物质及新药创制研究。E-mail: wangxiuhuan12340@163.com
折改梅(1976—), 研究员, 博士生导师, 从事中(民族)药药效成分和新药创制研究。E-mail: shegaimei@126.com

association rules were analyzed to obtain the core drug pair of Shanyao (*Dioscoreae Rhizoma*)-Fuling (*Poria*). Cluster analysis and correlation analysis were used to obtain the core pairs of Shanzhuyu (*Corni Fructus*)-Mudanpi (*Moutan Cortex*). Prescription similarity analysis obtained the core prescription Liuwei Dihuang Pills. The bibliometric study obtained the hotspot target transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and the pathway TGF- β 1/Smad related to renal disease, and the molecular docking study indicated that the core pair could play a therapeutic role in the treatment of kidney disease by acting on the TGF- β 1/Smad signaling pathway. **Conclusion** This study excavated the core drug pairs for the treatment of kidney disease in *Chinese Pharmacopoeia*, predicted their mechanism of action, and provided research ideas and methods for clinical drug guidance, new drug discovery and modernization of TCM.

Keywords: *Chinese Pharmacopoeia*; nephropathy; traditional Chinese medicine prescription; data mining; bibliometrics; drug pairs; *Dioscoreae Rhizom-Poria*; *Corni Fructus-Moutan Cortex*; Liuwei Dihuang Pills

肾病 (kidney disease) 是指影响肾脏功能和结构的疾病, 作为高血压、糖尿病和类风湿性关节炎等常见疾病的并发症, 具有患病率高、预后差和医疗费高的特点^[1-4]。因其辨证困难, 临床用药复杂^[5], 易产生不良反应^[6], 目前对肾病的治疗方法主要集中在控制病情进展和缓解症状上, 缺少精准治疗肾病的药物组合^[7]。

中药复方因其多成分、多靶点的整体特点, 在肾病治疗领域具有独特的优势^[8-9]。核心药对是中药复方的核心^[10-12], 通过数据挖掘可识别核心药对。Apriori 算法常用于挖掘核心药对, Eclat 算法能够减少数据库扫描次数^[13], 相较于 Apriori 算法效率更高^[14]。Pearson 相关系数常用于挖掘药味之间的相关性, Phi 相关系数适用于非线性数据, 相较于 Pearson 相关系数更准确^[15]。Jaccard 相似性系数 (jaccard similarity coefficient, JSC) 的数学特征与中医药处方数据的特性契合度更高^[15-16], 较欧氏距离更适合处方相似度的分析。

核心药对的活性成分作用于肾病靶点发挥治疗作用, 分子对接技术可以模拟和预测活性成分和肾病靶点之间形成稳定复合物的结合模式及该模式下结合作用的强弱^[17]。寻找肾病靶点对于研究核心药对治疗肾病的作用机制十分重要, 文献计量学方法可以体现肾病研究热点, 寻找肾病相关热点靶点和通路。

本研究通过收集《中国药典》2020 年版一部 (以下简称《中国药典》)^[18] 收录的肾病相关中药成方制剂, 通过数据挖掘、文献计量学和分子对接的方法和技术研究了肾病相关中药复方的核心药对及其作用机制, 研究思路及流程如图 1 所示。

1 材料与方法

1.1 数据收集及处理

以《中国药典》为数据来源, 在成方制剂和单味制剂的功能主治项下以“肾”为检索词, 筛选相关中成药, 收集其名称、处方、中药性味归经等信息, 在 Excel 2019 软件中建立数据库。

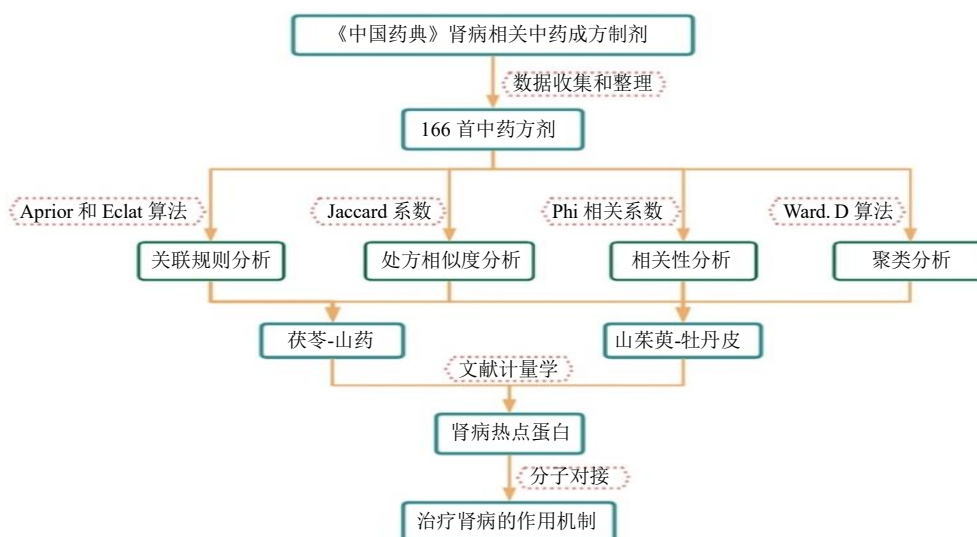


图 1 技术路线图

Fig. 1 Technology roadmap

对数据库进行整理：①对组成、功能主治、给药途径、临床疾病等一致仅剂型存在差异的中成药进行合并，如将六味地黄丸、六味地黄丸（浓缩丸）、六味地黄软胶囊等合并为六味地黄丸。②对中成药的组方药味名称进行统一，对功效相同来源相同的药味进行统一，如白术（炒）、白术（麸炒）统称为白术；生地黄统一为地黄等。处方中如果涉及相关中药饮片有效成分提取物的，按一味药计。删除中成药组方中的化学药成分，如维生素 B、维生素 E 等。

1.2 数据挖掘方法

用 Excel 2019 软件对药味及其四气、五味、归经进行频次分析。基于 R studio 软件，使用 Apriori 算法和 Eclat 算法挖掘所有药味中的关联规则并对结果可视化，同时采取提升支持度的方法筛选核心药物组合。选取频率大于 10% 的药味，使用 NbClust 包计算其最佳聚类数。采用 Ward. D 算法进行聚类分析，绘制聚类分析树状图。采用 Phi 相关系数计算两两药味之间的相关性。以中药为变量，以处方为观测计算处方间的 JSC 并推断核心处方。

Phi 相关系数 (ϕ)^[15,19] 的计算公式： $\phi = \sqrt{\chi^2/n}$ ，其中 χ^2 是统计量， n 是样本总数。JSC 计算公式^[15]： $J(A, B) = |A \cap B| / |A \cup B|$ ，其中 A 和 B 分别表示 2 个处方， $|A \cap B|$ 表示处方 A 和处方 B 的交集大小； $|A \cup B|$ 表示处方 A 和处方 B 的并集大小。

1.3 肾病相关靶点分析

使用 VOSviewer 1.6.20 分析肾病研究相关热点靶点。以中国知网 (CNKI) 为数据库，设置检索条件：(主题为肾病) AND (主题为治疗)。设置检索范围：总库和中英文拓展。检索时间为 2014 年 1 月 1 日—2024 年 5 月 25 日。将检索获得的文献以“Refworks”格式导出，导入 VOSviewer 1.6.20 软件，合并相同词义的关键词，如将关键词“TGF- β 1”和“转化生长因子 β 1”均以“TGF- β 1”表示等。绘制关

键词共现网络，得到肾病相关热点靶点和通路。

1.4 分子对接

选择文献报道的核心药对中能够治疗肾病的化合物，从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 在线数据库的 3D Conformer 模块下载其 3D 结构，保存为“sdf”格式。从 RSCB PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库筛选出热点蛋白的晶体复合物保存为“pdb”格式。用 Discovery Studio 软件对各化合物和蛋白进行前处理后再进行分子对接，以结合能评价核心药对的主要活性成分与靶点的结合活性，绘制以氢键和 π - π 键为主要相互作用力的靶点和最佳构象活性成分的结合模式图。统计受体同所有化合物各对接构象之间氢键、疏水相互作用和“Favorable”的总数目，绘制氨基酸残基贡献柱状图。

2 结果

2.1 药味频次分析

《中国药典》共收录 216 个治疗肾病的中药成方制剂，合并相同药方不同剂型的中成药，得到 166 个中成药，涉及 347 个药味，药味出现频数总计 1 786 次。其中使用频率大于 30% 的中药共 3 味，依次为熟地黄 (65 次)、茯苓 (59 次)、当归 (50 次)。另有 238 味中药使用频率 $\leq 2\%$ ，占全部中药味数的 68.59%，见表 1。频率 $> 10\%$ 的 29 味中药见图 2。

表 1 中药使用频次分析

Table 1 Analysis of use frequency of traditional Chinese medicine

中药使用频率 (f)	中药味数	占比/%
$f > 30\%$	3	0.86
$20\% < f \leq 30\%$	5	1.44
$10\% < f \leq 20\%$	21	6.05
$5\% < f \leq 10\%$	24	6.92
$2\% < f \leq 5\%$	56	16.14
$f \leq 2\%$	238	68.59

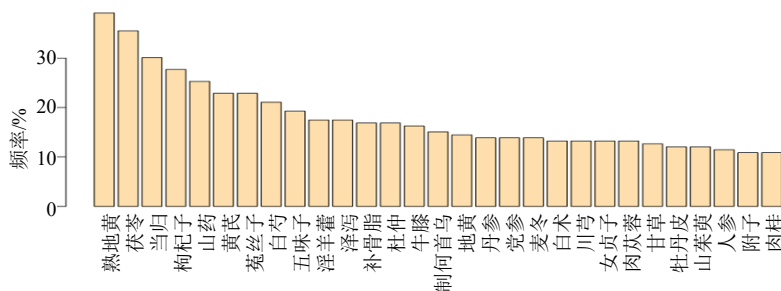


图 2 使用频率 $> 10\%$ 的中药

Fig. 2 Traditional Chinese medicines with use frequency more than 10%

2.2 药味性味归经分析

347 味药中 47 味药无性味归经，总频次 60。因此，只对有性味归经的药味进行统计分析。其中四气频次最高为温（529 次），五味频次最高为甘（1 150 次），归经频次最高为肾经（1 002 次），其次为肝经（986 次），见表 2。

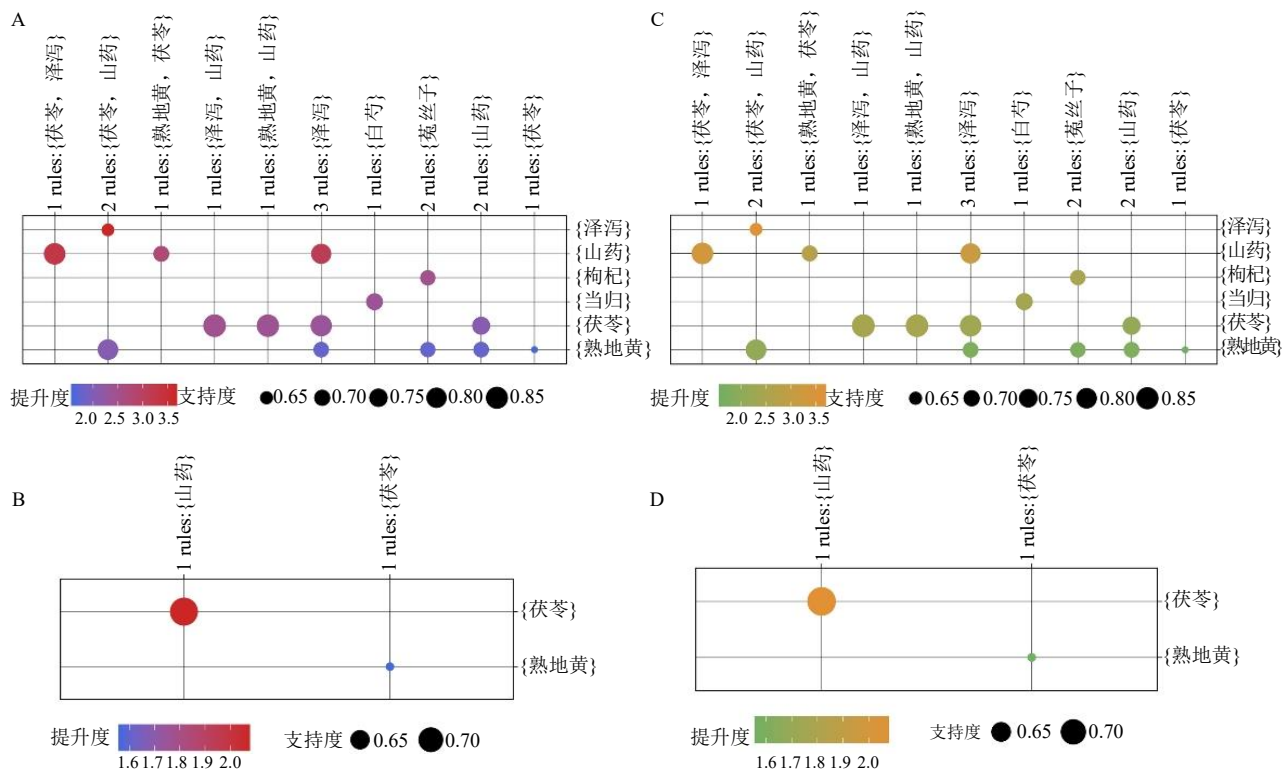
2.3 药味关联规则分析

使用 Apriori 算法和 Eclat 算法，挖掘 347 味中药的关联规则（图 3）。图中每一个网格点表示 1 味中药，节点大小表示支持度，节点越大，支持度越高，两药同时出现的频率越高；节点颜色表示提升度，节点越红/黄，提升度越大，两药相关性越强^[20]。

表 2 性味归经统计分析

Table 2 Statistical analysis of property, flavor and meridian tropism

四气	频数	频率/%	五味	频数	频率/%	归经	频数	频率/%
温	529	30.65	甘	1 150	39.94	肾经	1 002	22.49
平	397	23.00	苦	575	19.97	肝经	986	22.13
微温	263	15.24	辛	527	18.30	脾经	678	15.22
寒	216	12.51	酸	237	8.23	心经	533	11.96
微寒	214	12.40	咸	119	4.13	肺经	529	11.87
凉	47	2.72	淡	97	3.37	胃经	304	6.82
大热	36	2.09	涩	91	3.16	膀胱经	140	3.14
热	15	0.87	微苦	74	2.57	大肠经	120	2.69
微凉	5	0.29	微辛	5	0.17	胆经	74	1.66
大寒	4	0.23	微甘	4	0.14	心包经	43	0.96
						小肠经	35	0.79
						三焦经	12	0.27



A-Apriori 算法，支持度为 12%；B-Apriori 算法，支持度为 18%；C-Eclat 算法，支持度为 12%；D-Eclat 算法，支持度为 18%。
A-Apriori algorithm with 12% support; B-Apriori algorithm with 18% support; C-Eclat algorithm with 12% support; D-Eclat algorithm with 18% support.

图 3 关联规则图

Fig. 3 Association rule diagram

采用提升支持度的方法挖掘 347 味中药的最强关联规则。设置支持度分别为 12%、18%，置信度 60%，提升度大于 1。支持度大于 12% 得到 15 条规则。其中 3 味药组 6 组，药对 9 对，置信度最大的规则为 {山药, 泽泻} → {茯苓}。支持度大于 18% 得到 2 条关联规则，置信度最大的规则为 {山药} → {茯苓}。结果表明，出现山药时茯苓出现可能性最大。结果如图 3 所示。2 种算法计算结果相同，同时也证明了 Eclat 算法计算中药关联规则的适用性。

2.4 聚类分析

使用 R 包中的 NbClust 包计算频率 > 10% 的 29 味中药的最佳聚类数。将不同函数得出的最佳聚类数综合统计 (图 4)，得出最佳聚类数为 3 或 27。采用 Ward.D 算法，设置聚类数为 3 或 27，绘制树形图 (图 5)，

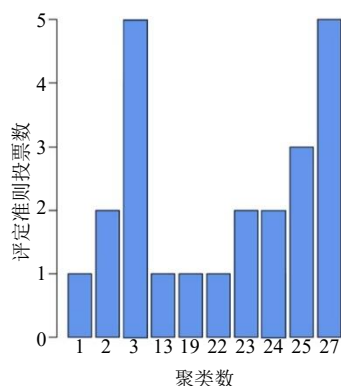
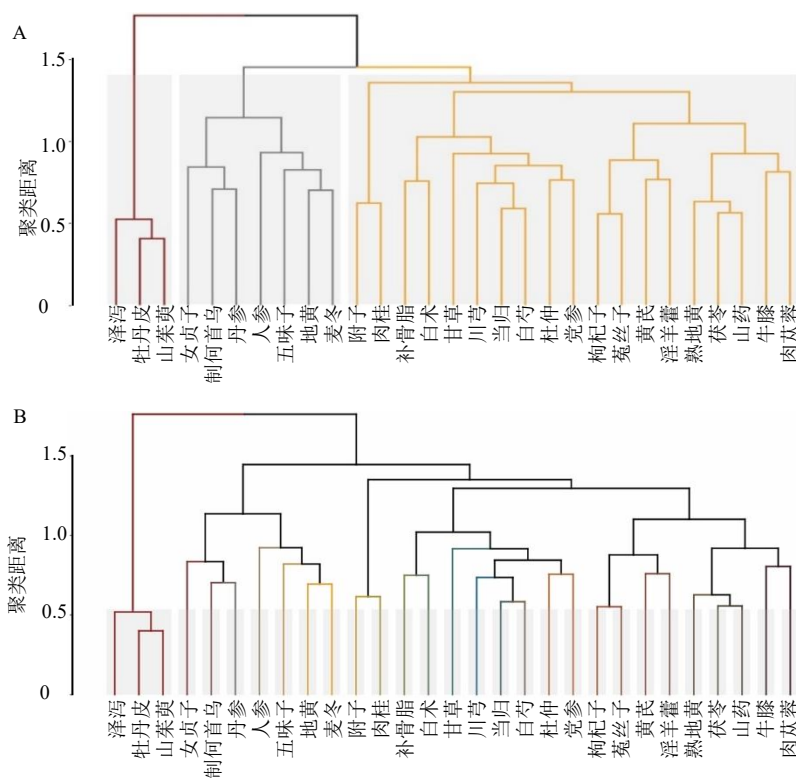


图 4 频率 > 10% 的中药的最佳聚类数

Fig. 4 Optimal cluster number of traditional Chinese medicines with frequency more than 10%



A-聚类数为 3; B-聚类数为 27。

A-number of clusters is 3; B-number of clusters is 27.

图 5 频率 > 10% 的中药聚类图

Fig. 5 Clustering diagram of traditional Chinese medicines with frequency more than 10%

不同颜色代表不同类别。聚类数为 3 或 27 时山茱萸和牡丹皮均被聚为一类。

2.5 相关性分析

Phi 系数 ϕ 的大小表示两因素之间的关联程度。当 ϕ 值小于 0.3 时，表示关联较弱，当 ϕ 值大于 0.6 时，表示关联较强^[21]。采用 ϕ 计算频率 > 10% 的 29

味中药两两之间的相关性，绘制相关性热图，结果如图 6 所示。图中颜色越深两药相关性越强，山茱萸-牡丹皮 ($\phi=0.72$) 相关性最强。

2.6 处方相似度分析

JSC 的取值范围 0~1，其值越接近于 1，2 个集合之间的相似程度越高^[22]。剔除药味 ≤ 2 的方剂，

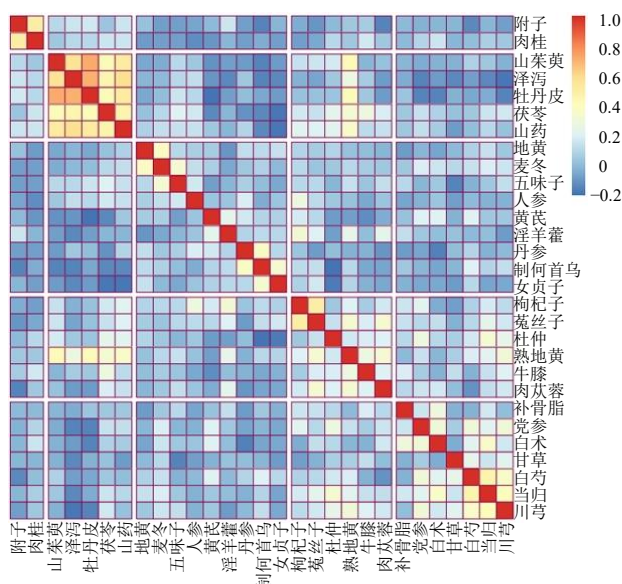


图 6 频率>10%的中药的相关性

Fig. 6 Correlation of traditional Chinese medicines with frequency more than 10%

得到处方 152 个。计算 152 个组方之间的 JSC，选择 JSC>0.3 的方剂绘制网络图，结果如图 7 所示。图中节点表示方剂，节点大小表示关联方剂的多少，关联方剂越多，节点越大。节点之间连线的粗细和长短表示方剂之间的 JSC，JSC 越大连线越粗越短，方剂间相似度越高。六味地黄丸的 6 味药均存在于相似度高的处方之中（表 3），如麦味地黄丸等均为六味地黄丸的加味方。六味地黄丸是滋阴补肾的经典方剂，其配伍体现了山药-茯苓健脾益肾，山茱萸-牡丹皮补益肝肾的作用。然而，二者作用机制研究较少，因此通过预测其治疗肾病有关活性成分的作用靶点，丰富其作用机制的研究。

2.7 治疗肾病的靶点确认

用 VOSviewer 软件对关键词进行关键词共现分析，得到含有 239 个节点和 2 568 条边的关键词共现网络，如图 8 所示。图中每一节点对应一个关键词，节点大小对应该关键词在文献中出现的相对

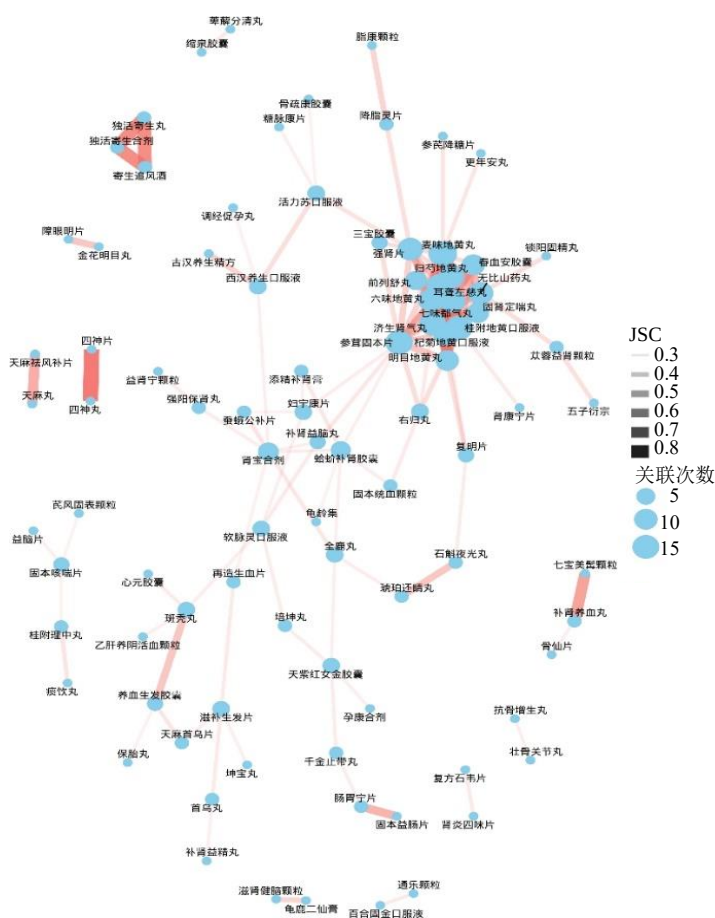


图 7 处方相似度分析

Fig. 7 Similarity analysis of prescription

频率，节点间的连线对应二者的共现关系。关键词词频在一定程度上反映了该领域的研究热度^[23]，其

中“转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)”是出现次数最多的蛋白，“TGF-β1/Smad

表 3 关联次数前 10 的处方
Table 3 Prescriptions with highest number of associations in top 10

中药制剂名称	关联次数	组成药味
麦味地黄丸	18	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、麦冬、五味子
参茸固本片	16	熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、泽泻、牡丹皮、当归、白芍、杜仲、枸杞子、五味子、鹿茸血、鹿茸、菟丝子、红参
桂附地黄口服液	16	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、肉桂、附子
济生肾气丸	15	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、肉桂、附子、牛膝、车前子
耳聋左慈丸	14	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、煅磁石、竹叶柴胡
归芍地黄丸	14	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、当归、白芍
六味地黄丸	14	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓
七味都气丸	14	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、五味子
杞菊地黄口服液	14	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、枸杞子、菊花
强肾片	13	熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、鹿茸、枸杞子、丹参、补骨脂、桑椹、益母草、杜仲、人参

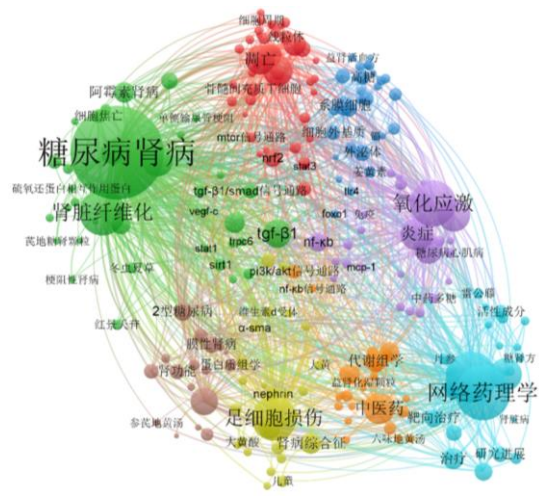


图 8 肾病作用机制的关键词共现网络分析
Fig. 8 Keyword co-occurrence network analysis of mechanisms of kidney disease

信号通路”是出现次数最多的信号通路，也是有 Pirfenidone 阳性药的成熟通路。细胞外基质（extracellular matrix, ECM）蛋白的积累会导致肾纤维化，已有研究表明 TGF-β1/Smad 通路中 TGF-β1、Smad3、Smad4 和 Smad7 参与 ECM 蛋白合成和降解的过程，是影响肾纤维化的关键靶点^[24-26]。

2.8 分子对接

在下载“pdb”蛋白文件中，含有原配体的选取原配体坐标作为活性口袋；不含原配体的使用 Discovery Studio 软件计算活性口袋的坐标。以各核心药味和“肾病”为关键词，在 Web of Science 进行检索，选择通过体内实验研究得出核心药味治疗肾病的主要活性成分文献，

以报道最多的活性成分作为目标成分。将目标成分（表 4），分别与文献计量学分析出的目标蛋白（表 5）进行半柔性对接。

配体与受体结合时，结合能越低结合构象越稳定^[38]，结合能低于 0 时，反应能自发进行^[39]，结合能<-7 kcal/mol（1 kcal=4.2 kJ）表明具有强烈的结合活性。如表 6 所示，5 个活性成分均与关键蛋白能够自发结合形成稳定的复合物且有强烈的结合活性，表明山药-茯苓和山茱萸-牡丹皮极有可能通过作用于 TGF-β1、SMAD3、SMAD4 和 SMAD7 4 个蛋白治疗肾病。药物和靶点的最佳结合模式（最佳结合能）如图 9 所示。

表 4 核心药对活性成分
Table 4 Active ingredients in core drug pair

PubChem CID	化合物名称	来源中药名称
99474	薯蓣素 ^[27-28]	山药
5471851	茯苓酸 A ^[29-30]	茯苓
87 691	马钱苷 ^[31-33]	山茱萸
11228693	莫诺苷 ^[31,34-35]	山茱萸
11092	丹皮酚 ^[36-37]	牡丹皮

表 5 关键蛋白
Table 5 Key proteins

靶点名称	PDB ID	分辨率/Å
TGF-β1	2WOT	1.85
SMAD3	1U7F	2.60
SMAD4	1DD1	2.62
SMAD7	7CD1	1.89

1 Å=0.1 nm。

表 6 活性成分与关键蛋白的对接结果

结合能/ (kcal·mol ⁻¹)	TGF-β1	SMAD3	SMAD4	SMAD7
薯蓣素	-96.379	-99.888	-79.403	-91.408
马钱苷	-268.833	-215.588	-186.273	-249.424
莫诺苷	-296.564	-245.506	-166.296	-244.138
丹皮酚	-108.424	-100.126	-93.833	-112.414
茯苓酸 A	-155.418	-150.309	-105.370	-85.426

如图 10 所示, TGF-β1 参与形成疏水相互作用较多的残基有 VAL219 (44 个)、LEU340 (38 个) 和 ALA230 (25 个), 同时 VAL219 是“Favorable”数量最多的氨基酸残基。表明 TGF-β1 和 5 个活性成分之间主要通过疏水作用相互结合, 提示 VAL219 是影响二者疏水相互作用的关键残基。Smad3 参与形成疏水相互作用较多的残基有 HIS399 (29 个)、LEU367 (23 个) 和 HIS249 (23

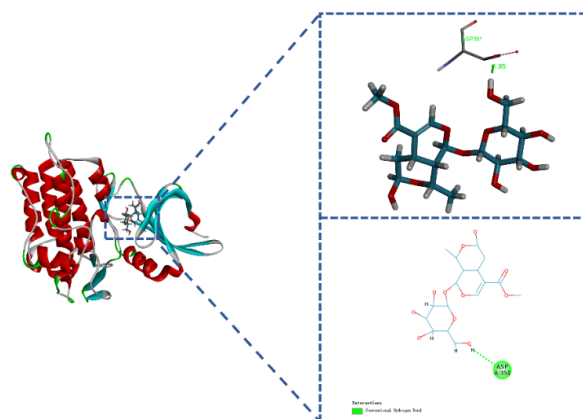
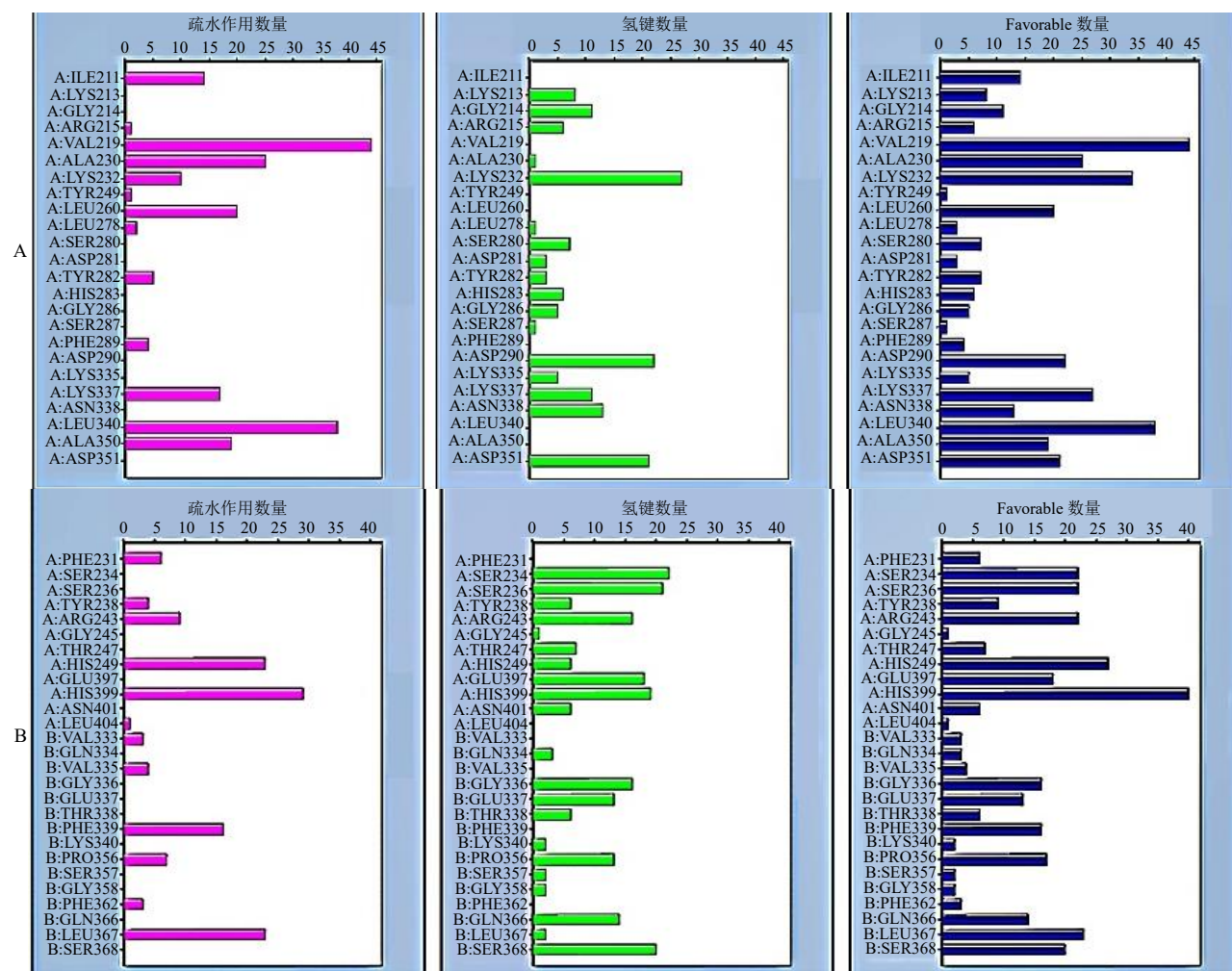


图 9 莫诺苷与 TGF-β1 的分子对接模式

Fig. 9 Molecular docking pattern of morroniside and TGF-β1

个), 同时 HIS399 是“Favorable”数量最多的氨基酸残基。表明 Smad3 与 5 个活性成分主要通过疏水作用相互结合, 提示 HIS399 是影响二者疏水相互





A-由右到左分别为 TGF- β 1 与活性成分间的“Favorable”、氢键和疏水相互作用力统计图；B-由右到左分别为 Smad3 与活性成分间的“Favorable”、氢键和疏水相互作用力统计图；C-由右到左分别为 Smad4 与活性成分间的“Favorable”、氢键和疏水相互作用力统计图；D-由右到左分别为 Smad7 与活性成分间的“Favorable”、氢键和疏水相互作用力统计图。

A-statistical plots of “Favorable”, hydrogen bonding and hydrophobic interaction between TGF- β 1 and the active ingredient from right to left; B-statistical plots of “Favorable”, hydrogen bonding and hydrophobic interaction between Smad3 and the active ingredient from right to left; C-statistical plots of “Favorable”, hydrogen bonding, and hydrophobic interaction between Smad4 and the active ingredient from right to left; D-statistical plots of “favorable”, hydrogen bonding, and hydrophobic interaction between Smad7 and the active ingredient from right to left.

图 10 各类氨基酸残基与活性成分间的“Favorable”、氢键和疏水相互作用力统计

Fig. 10 Statistics of “Favorable”, hydrogen bonding and hydrophobic interaction between various amino acid residues and active components

作用的关键残基。Smad4 参与形成氢键较多的残基有 ASP396 (33 个)、ALA309 (27 个) 和 ARG441 (27 个)，同时 ASP396 和 ARG441 是“Favorable”数量最多的氨基酸残基。表明 Smad4 和 5 个活性成分主要通过氢键相互结合，提示 ASP396 和 ARG441 是影响氢键相互作用的关键残基。Smad7 参与形成氢键较多的残基有 LYS343 (30 个)、GLU384 (25 个)、GLN396 (21 个)，同时 LYS343 是“Favorable”数量最多的氨基酸残基。表明 Smad7 和 5 个活性成分主要通过氢键相互结合，提示 LYS343 是影响氢

键相互作用的关键残基。

3 讨论

肾为先天之本，能够滋养濡润和推动温煦机体各脏腑组织；治疗肾病可以推动类风湿性关节炎^[40]、高血压^[41]和糖尿病^[42]等慢性疾病的治疗进程。本研究通过频次分析、关联规则分析、相关性分析、聚类分析和处方相似度分析挖掘出治疗肾病的核心药对山药-茯苓和山茱萸-牡丹皮。山药-茯苓均味甘、归肾经，甘味药的补益作用可以调节机体免疫、缓解症状^[43]；归肾经的药对对肾病的治疗具

有一定优势^[44], 两药作为临床常用的健脾利湿药对, 均始载于《本经》并列为上品^[45]。山药滋补脾胃, 茯苓利水, “脾为后天, 肾为先天, 脾非先天之气不能化, 肾非后天之气不能生”^[46], 两药合用, “利水而不伤正, 补而不助邪”, 有健脾肾止泻、滋补脾阴之功效。山茱萸-牡丹皮均归肝、肾经。肝藏血, 肾藏精; 肝主疏泄, 肾主闭藏。因肝肾之间, 阴液互相滋养, 精血相生, 故称肝肾同源^[47], 并形成了“肝肾同治”的治法。山茱萸和牡丹皮配伍出自于张仲景《金匮要略》的肾气丸^[48], 二药配伍促进肾精-肝阴相生的动态平衡, 养肝而益髓强肾^[49]。

为丰富山药-茯苓和山茱萸-牡丹皮治疗肾病的作用机制研究, 本研究通过文献计量学分析寻找肾病相关热点蛋白, 通过分子对接预测二者治疗肾病的作用靶点。根据文献计量学结果, 选择 TGF- β 1/Smad 信号通路中的关键蛋白 TGF β 1、Smad3、Smad4、Smad7 作为本研究用于分子对接的受体, 以报道较多的核心药对中治疗肾病的主要活性成分薯蓣素、丹皮酚、马钱苷、莫诺苷和茯苓酸 A 作为配体进行分子对接。结果表明薯蓣素、丹皮酚、马钱苷、莫诺苷和茯苓酸 A 均可与目标蛋白 TGF- β 1、Smad3、Smad4、Smad7 自主结合并具有强烈的结合活性, 表明核心药对很可能通过作用于 TGF- β 1/Smad 信号通路发挥治疗肾病的作用。现有文献报道, 缬氨酸是纤维化中调节代谢的重要支链氨基酸^[50]; 天冬氨酸是慢性间质性肾病的新生标志物^[51]; 组氨酸、精氨酸和赖氨酸等的代谢可能参与肾病的发病机制^[52-54], 进一步证实了上述氨基酸的残基 VAL219、HIS399、ASP396、ARG441 和 LYS343 是核心药对通过 TGF- β 1/Smad 信号通路治疗肾病的关键氨基酸残基。然而, 分子对接只是一种预测性的计算模拟, 并不能完全反映在生物体内的真实情况, 因此仍需要进一步验证实验来确认以上化合物与 TGF- β 1/Smad 信号通路的确切相互作用及其在肾病治疗中的作用机制。

综上所述, 本研究通过数据挖掘《中国药典》治疗肾病相关中成药的处方规律, 发现了核心药对山药-茯苓和山茱萸-牡丹皮。通过文献计量学和分子对接的方法对核心药对治疗肾病的作用机制进行研究, 预测了其作用靶点和通路, 研究了分子间的相互作用, 揭示了山药-茯苓和山茱萸-牡丹皮作为 TGF- β 1/Smad 信号通路的调节剂在肾病治疗中的潜在应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王月华, 杨帆, 马赞, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对III-IV期糖尿病肾病的临床疗效及肾小管损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5289-5295.
- [2] 李姝莹, 陈睿, 唐玮婷, 等. 终末期肾病患者脑血管反应性与抑郁状态的关系 [J]. 中国医学科学院学报, 2024, 46(3): 348-353.
- [3] 毕书红, 李紫繁, 汪涛, 等. 肾病患者医疗花费趋势研究: 基于北京市某三甲医院的分析 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2021, 53(1): 215-219.
- [4] 朱文辉, 陈瑶, 张永刚, 等. 核受体调控糖尿病肾病脂质积累及中药复方干预的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(6): 680-689.
- [5] Wei H, Jiang D W, Yu B, *et al.* Nanostructured polyvinylpyrrolidone-curcumin conjugates allowed for kidney-targeted treatment of cisplatin induced acute kidney injury [J]. *Bioact Mater*, 2023, 19: 282-291.
- [6] 曹博宁, 王珍. 运用风药特性论治膜性肾病 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(4): 478-484.
- [7] 刘艳玲, 赵巍, 王晶, 等. 他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对T淋巴细胞亚群影响研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1084-1088.
- [8] 万浩婷, 刘晴, 刘路瑶, 等. 网络药理学结合转录组学方法探讨防己黄芪汤治疗肾病综合征作用机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(4): 346-358.
- [9] 杨柳, 李爱平, 张王宁, 等. 黄芪及含黄芪经方在治疗肾病方面的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3419-3424.
- [10] 宋佳, 高晓霞, 田俊生, 等. 中药药对配伍机制的现代研究 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4367-4374.
- [11] 傅奕, 陈帮明, 李鑫, 等. 基于网络药理学、分子对接及大鼠实验的黄芪-冬虫夏草药对治疗IgA肾病作用机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(9): 1573-1581.
- [12] 郭晨阳, 白明, 赵晖, 等. 基于组分中药的姜黄-黄芪药对治疗糖尿病肾病特点分析 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3201-3204.
- [13] Bansal A, Khare A, Moriwal R. ECLAT algorithm for frequent item set generation with association rule mining algorithm [J]. *Int J Sci Res Comput Sci Eng Inf Technol*, 2020: 306-309.
- [14] Saxena A, Rajpoot V. A comparative analysis of association rule mining algorithms [J]. *IOP Conf Ser: Mater Sci Eng*, 2021, 1099(1): 012032.

- [15] 但文超, 赵国桢, 何庆勇, 等. 中医药处方数据挖掘的常见问题辨析与展望 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4812-4818.
- [16] 李新龙, 刘岩, 王宁, 等. 方剂间相似性的量化表征方法及模型应用 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2120-2124.
- [17] 杨动听, 王晔洋, 杨选, 等. 食品呈味肽的呈味机制及计算机辅助分析研究进展 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(13): 378-388.
- [18] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1-1902.
- [19] Cramer H. *Mathematical Methods of Statistics* [M]. Princeton: Princeton University Press, 1999: 269-288.
- [20] 叶飞, 刘启钢, 石磊, 等. 基于 5M1E 的铁路货运作业安全风险关联推理研究 [J]. 铁道学报, 2024, 46(1): 34-41.
- [21] 巴桑卓玛, 央拉, 宋佳颖, 等. 西藏自治区在职职工高原衰退症的分布特征及影响因素 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2023, 54(6): 1184-1190.
- [22] 王双艳, 肖晶, 陈春春, 等. 贵州小车河不同水文期浮游植物生态位及种间联结性分析 [J/OL]. 环境科学, [2024-12-25]. <https://doi.org/10.13227/j.hjx.202401178>.
- [23] 李仙仙, 邓清月, 和映玉, 等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 可视化分析药食同源中药罗汉果的发展态势 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5671-5683.
- [24] Shi Y G, Massagué J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 685-700.
- [25] Wolf G. Growth factors and the development of diabetic nephropathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2003, 3(6): 485-490.
- [26] Chang X Y, Zhen X, Liu J X, *et al.* The antihelminthic phosphate niclosamide impedes renal fibrosis by inhibiting homeodomain-interacting protein kinase 2 expression [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(3): 612-624.
- [27] Zhong Y J, Jin R Y, Luo R L, *et al.* Diosgenin targets CaMKK2 to alleviate type II diabetic nephropathy through improving autophagy, mitophagy and mitochondrial dynamics [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3554.
- [28] 张海英, 王晖, 高海波, 等. 六味地黄汤干预肾纤维化作用机制的网络药理学分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(3): 367-375.
- [29] Chen Y Y, Yu X Y, Chen L, *et al.* Redox signaling in aging kidney and opportunity for therapeutic intervention through natural products [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141: 141-149.
- [30] Wu Y W, Deng H H, Sun J Z, *et al.* Poricoic acid A induces mitophagy to ameliorate podocyte injury in diabetic kidney disease via downregulating FUNDC1 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(12): e23503.
- [31] Wu C G, Wang J J, Zhang R, *et al.* Research progress on *Cornus officinalis* and its active compounds in the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1207777.
- [32] Chen Y P, Chen J, Jiang M, *et al.* Loganin and catalpol exert cooperative ameliorating effects on podocyte apoptosis upon diabetic nephropathy by targeting AGEs-RAGE signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 252: 117653.
- [33] 戴国英, 吕兴, 许惠琴, 等. 马钱苷对糖基化终末产物致肾系膜细胞内质网应激的保护作用机制 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3848-3853.
- [34] 吕兴, 许惠琴, 刘斌, 等. 莫诺苷对晚期糖基化终末产物加重链脲佐菌素诱导糖尿病肾病保护作用及其机制 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3109-3116.
- [35] Zhu W H, Chen M, Wang Y, *et al.* Regulation of renal lipid deposition in diabetic nephropathy on morroniside via inhibition of NF- κ B/TNF- α /SREBP1c signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 385: 110711.
- [36] Zhang L, Chen Z Q, Gong W Y, *et al.* Paeonol ameliorates diabetic renal fibrosis through promoting the activation of the Nrf2/ARE pathway via up-regulating Sirt1 [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 512.
- [37] 张蕾, 邹叶子, 公文艳, 等. 丹皮酚激活 CKIP-1 对高糖诱导的肾小球系膜细胞纤维化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(5): 645-650.
- [38] 陈乐, 汪喻巧, 朱芸芸, 等. 整合代谢组学和网络药理学探究蕲艾的安全性与其毒理学机制 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3331-3344.
- [39] 吴淑洋, 杨晓琴, 成威键, 等. 葛根芩连汤成分间自组装纳米粒改善伊立替康所致肠毒性作用研究 [J]. 中草药, 2024: 1-11.
- [40] 杨帆, 曹晶. 金实教授以益肾通络法论治类风湿性关节炎继发骨质疏松症 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(12): 1160-1163.
- [41] 段晓楠, 吕静, 杨冠琦. 丹参治疗高血压肾病的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 5002-5010.
- [42] 张林落, 金妙文, 曾晓茵. 金妙文辨治糖尿病经验浅析 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 235-238.
- [43] 李佳珊, 徐盼瑜, 杜寒倩, 等. 基于数据挖掘的具有雄激素样作用中药的规律分析 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5786-5798.
- [44] 任颖龙, 顾浩, 王耘, 等. 基于药性组合的归肾经中药药理作用特征研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13):

- 2413-2416.
- [45] 魏·吴普等述, 曹瑛校注. 神农本草经 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 22-50.
- [46] 傅山原著. 张会珍点校. 傅青主女科 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 38.
- [47] 郑洪新. 中医基础理论习题集 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 217.
- [48] 白颖锋, 李雪梅, 韩笑, 等. 基于综合生物信息学筛选山茱萸-牡丹皮抗肝损伤潜在活性成分及靶点 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11): 1615-1621.
- [49] 白颖锋. 基于网络药理学的山茱萸-牡丹皮抗肝损伤作用研究及疾病靶标的生物信息学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [50] Wu T G, Wang M L, Ning F L, *et al.* Emerging role for branched-chain amino acids metabolism in fibrosis [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106604.
- [51] Chen D Q, Chen H, Chen L, *et al.* The link between phenotype and fatty acid metabolism in advanced chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(7): 1154-1166.
- [52] Liu L K, Xu J G, Zhang Z Y, *et al.* Metabolic homeostasis of amino acids and diabetic kidney disease [J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 184.
- [53] Cherla G, Jaimes E A. Role of *L*-arginine in the pathogenesis and treatment of renal disease [J]. *J Nutr*, 2004, 134(10 Suppl): 2801S-2806S.
- [54] Rinschen M M, Palygin O, El-Meanawy A, *et al.* Accelerated lysine metabolism conveys kidney protection in salt-sensitive hypertension [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4099.

[责任编辑 潘明佳]