

• 数据挖掘与循证医学 •

从基础证探讨中药复方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的用药规律及分子调控机制

张真^{1,2}, 伊明洋^{1,2}, 李伟珂^{1,2}, 王至婉^{1,2*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 国家区域中医(肺病)诊疗中心, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 河南 郑州 450046

摘要: **目的** 整合数据挖掘、生物信息学、网络药理学和分子动力学方法, 探究慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 不同基础证的用药规律及分子调控机制。 **方法** 检索并收集含证型信息的中药复方治疗 AECOPD 临床研究文献, 提取证型、方名、组成、剂量等信息。基于 RStudio 平台, 联合统计描述、Apriori 算法和 Phi 相关系数分析, 确定高频基础证与核心中药。利用 ccTCM 数据库收集中药成分及靶点, 通过 SwissADME 进行类药性评估, SwissTargetPredict 进行靶点预测。同时, 从 GEO、Genecards、NCBI-gene、Disgenet 数据库获取 AECOPD 疾病靶点, 将中药靶点与疾病靶点取交集, 筛选出潜在作用靶点, 借助 Metascape 平台进行基因本体论和通路富集分析。基于 STRING 构建蛋白互作网络, Cytoscape 3.9.1 软件筛选关键作用靶点, 分子对接和分子动力学模拟进行验证。 **结果** 纳入 1 306 篇文献, 涉及 136 个证型、577 种方剂和 286 味中药。拆解得到 AECOPD 的基础证 31 个, 其中高频基础证为痰热证、痰湿证和血瘀证。痰热证的核心中药为黄芩、桑白皮、浙贝母、瓜蒌和苦杏仁, 映射到潜在作用靶点 159 个, 功能富集于细胞运动调控和炎症信号转导相关条目, 细胞组分定位在内吞囊泡和受体复合物, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL6) 为关键作用靶点, 分别与汉黄芩苷、黄芩苷和绿原酸结合最好, 其中 TNF- α 与汉黄芩苷的预测分值最高。痰湿证的核心中药为半夏、陈皮、茯苓、紫苏子、莱菔子和白芥子, 映射到潜在作用靶点 170 个, 功能富集于细胞运动调控和代谢应激反应相关条目, 细胞组分定位在细胞-基质黏附结构, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、TNF- α 、STAT3、IL6 和蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1) 为关键作用靶点, 分别与木犀草苷、咖啡酸、芹菜素、茯苓新酸 A 和 16 α -羟基松苓新酸结合最好, 其中 EGFR 与木犀草苷的预测分值最高。血瘀证的核心中药为川芎、丹参和桃仁, 映射到潜在作用靶点 120 个, 功能富集于血管生成、缺氧应答和细胞凋亡相关条目, 细胞组分定位在细胞-基质黏附结构, 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL2)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL1 β)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、TNF- α 、STAT3 和 AKT1 为关键作用靶点, 分别与丹酚酸 B、二氢丹参酮 I、迷迭香酸、阿魏酸、咖啡酸、4-萜品醇和洋川芎内酯 A 结合最好, 其中 MMP-9 与丹酚酸 B 的预测分值最高。经分子动力学模拟验证, 汉黄芩苷-TNF- α 、木犀草苷-EGFR 和丹酚酸 B-MMP-9 具有良好的稳定性。 **结论** 从分子层面诠释了“同病异治”的科学内涵, 痰热、痰湿和血瘀是 AECOPD 发病过程中的重要病机, 不同基础证核心中药的调控机制差异显著, 汉黄芩苷-TNF- α 、木犀草苷-EGFR 和丹酚酸 B-MMP-9 是 AECOPD 研究中值得关注的机制组合。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 基础证; 数据挖掘; 网络药理学; 生物信息学; 分子动力学模拟; 同病异治; 痰热证; 痰湿证; 血瘀证; 汉黄芩苷; 木犀草苷; 丹酚酸 B; TNF- α ; EGFR; MMP-9

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)17-6278-23

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.17.018

Exploring medication patterns and molecular regulatory mechanisms of traditional Chinese medicine compound prescriptions in treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease from perspective of basic syndrome

ZHANG Zhen^{1,2}, YI Mingyang^{1,2}, LI Weike^{1,2}, WANG Zhiwan^{1,2}

收稿日期: 2025-06-19

基金项目: 国家科技重大专项“四大慢病重大专项”(2023ZD0506700, 2023ZD0506701); 国家科学技术部重点研发计划项目(2017YFC1700103); 国家自然科学基金面上项目(81973791); 河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY1009)

作者简介: 张真, 博士研究生, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病临床与基础研究。E-mail: 1796029776@qq.com

*通信作者: 王至婉, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病临床与基础研究。E-mail: zhiwan_w@163.com

1. National Regional Traditional Chinese Medicine (Lung Disease) Diagnostic and Treatment Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
2. Provincial and Ministerial Co-constructed Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases with Traditional Chinese Medicine, Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective To integrate data mining, bioinformatics, network pharmacology, and molecular dynamics approaches to explore the medication patterns and molecular regulatory mechanisms underlying different basic syndromes in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Clinical research literatures on traditional Chinese medicine (TCM) compound prescriptions for treating AECOPD with syndrome type information were retrieved and collected. Information including syndrome types, prescription names, compositions, and dosages was extracted. Based on the RStudio platform, statistical description, Apriori algorithm, and Phi correlation coefficient analysis were combined to identify high-frequency basic syndromes and core TCM herbs. The ccTCM database was used to collect TCM components and their targets, with SwissADME for drug-likeness evaluation and SwissTargetPrediction for target prediction. Meanwhile, AECOPD-related disease targets were obtained from GEO, GeneCards, NCBI-Gene, and DisGeNET databases. The intersection of TCM-derived targets and disease targets was used to screen potential therapeutic targets, followed by Gene Ontology and pathway enrichment analysis via the Metascape platform. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed based on STRING, and key therapeutic targets were screened using Cytoscape 3.9.1. Molecular docking and molecular dynamics simulation were performed for validation. **Results** A total of 1 306 articles were included, involving 136 syndrome types, 577 prescriptions, and 286 TCM herbs. Thirty-one basic syndromes of AECOPD were identified, with the high-frequency ones being phlegm-heat syndrome, phlegm-dampness syndrome, and blood stasis syndrome. For phlegm-heat syndrome: Core herbs were Huangqin (*Scutellariae Radix*), Sangbaipi (*Mori Cortex*), Zhebeimu (*Fritillariae Thunbergii Bulbus*), Gualou (*Trichosanthis Fructus*), and Kuxingren (*Armeniacae Semen Amarum*), mapping to 159 potential therapeutic targets. Functional enrichment focused on cell motility regulation and inflammatory signal transduction, with cellular components localized in endocytic vesicles and receptor complexes. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and interleukin 6 (IL6) were key therapeutic targets, optimally binding wogonoside, baicalin, and chlorogenic acid respectively, with TNF- α and wogonoside showing the highest binding score. For phlegm-dampness syndrome, core herbs were Banxia (*Pinelliae Rhizoma*), Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*), Fuling (*Poria*), Zisuzi (*Perillae Fructus*), Laifuzi (*Raphani Semen*), and Baijiezi (*Sinapis Semen*), mapping to 170 potential therapeutic targets. Functional enrichment centered on cell motility regulation and metabolic stress response, with cellular components localized in cell-matrix adhesion structures. Epidermal growth factor receptor (EGFR), TNF- α , STAT3, IL6, and protein kinase B1 (AKT1) were key therapeutic targets, optimally binding luteoloside, caffeic acid, apigenin, poricoic acid A, and 16 α -hydroxytrametenolic acid respectively, with EGFR and luteoloside showing the highest binding score. For blood stasis syndrome, core herbs were Ligusticum chuanxiong Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*), and Taoren (*Persizae Semen*), mapping to 120 potential therapeutic targets. Functional enrichment concentrated on angiogenesis, hypoxia response, and cell apoptosis, with cellular components localized in cell-matrix adhesion structures. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), B-cell lymphoma-2 (BCL2), interleukin-1 β (IL1B), Toll-like receptor 4 (TLR4), TNF- α , STAT3, and AKT1 were key therapeutic targets, optimally binding salvianolic acid B, dihydrotanshinone I, rosmarinic acid, ferulic acid, caffeic acid, 4-terpineol, and senkyunolide A respectively, with MMP-9 and salvianolic acid B showing the highest binding score. Molecular dynamics simulation verified that the wogonoside-TNF- α , luteoloside-EGFR, and salvianolic acid B-MMP-9 complexes demonstrated good stability. **Conclusion** This study elucidates the scientific connotation of “treating the same disease with different methods” at the molecular level. Phlegm-heat, phlegm-dampness, and blood stasis are important pathological mechanisms in the pathogenesis of AECOPD. The regulatory mechanisms of core TCM herbs for different basic syndromes exhibit significant differences. The combinations of wogonoside-TNF- α , luteoloside-EGFR, and salvianolic acid B-MMP-9 are noteworthy mechanistic pairs in AECOPD research.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; basic syndrome; data mining; network pharmacology; bioinformatics; molecular dynamics simulation; treating same disease with different methods; phlegm-heat syndrome; phlegm-dampness syndrome; blood stasis syndrome; wogonoside; luteoloside; salvianolic acid B; TNF- α ; EGFR; MMP-9

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以持续气流受限为特

征的慢性呼吸系统疾病, 其病理基础源于气道和 (或) 肺泡异常, 临床特征包括渐进性呼吸困难、持

续性咳嗽及反复咳痰等呼吸道症状，且疾病进程呈现不可逆性加重趋势^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重（acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD）被定义为患者呼吸道症状急性恶化，导致需要额外的治疗，该阶段已成为 COPD 患者的主要医疗负担，不仅显著降低患者生存质量，更对其疾病进程产生严重的负面影响^[2]。AECOPD 多属于中医学的“喘证”“肺胀”等范畴，病机以实为主，可见痰邪（痰热、痰湿）阻肺或痰瘀互阻，常兼气虚或气阴两虚^[3]。目前，AECOPD 的中医辨证分型仍以复合证候为主，相关研究也多围绕复合证候展开，但复合证候常包含多个病位和病性证素，且存在诊断标准未统一、证候命名共识不足等问题。基础证作为各种复合证候的基本组成单元，是证素与复合证候间的中介层级，通过有限的关键证素组合，可直接反映疾病的核心病机^[4]。基础证具有双重价值，一是通过规范证候单元，实现复合证候的系统解析和降维升阶，二是为建立标准化辨证体系提供结构支撑^[5]。本研究通过文献分析，聚焦当前 AECOPD 临床研究领域的重点证候，从基础证视角探索用药规律，以更精准地阐释核心配伍与病机本质的关联。同时，借助网络药理学方法构建“基础证-核心中药-成分-靶点”关联网络，阐明不同基础证的调控机制差异，剖析其“同病异治”的内在机制，为精准用药提供分子层面的证据支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

中文检索平台为中国知识资源总库（CNKI）、万方数据知识服务平台（Wanfang Data）、维普资讯中文期刊服务平台（VIP）和中国生物医学文献服务系统（SinoMed）。经过多次试检确定“COPD”“慢阻肺”“慢性阻塞性肺疾病”“慢性阻塞性肺病”为检索词，学科范围限定为中医类。英文检索平台为 PubMed 和 Web of Science，以“chronic obstructive pulmonary disease”“COPD”“traditional Chinese medicine”“Chinese herbal medicine”“herbs”“Chinese medicine”为检索词联合检索，时间限定在建库至 2025 年 3 月 1 日。

1.2 筛选标准

1.2.1 纳入标准 中医药治疗 AECOPD 的临床研究；干预措施为中药复方（汤剂、颗粒）口服；具有明确的证型诊断标准。

1.2.2 排除标准 方剂组成、药物用量信息不完整；证型不明确；分期不明确；AECOPD 合并症研究；动物实验、理论探讨、个案报道、经验总结和综述；胶囊、丸剂、膏方、中药注射液等中成药。

1.3 数据清洗

使用 NoteExpress 3.7 软件进行文献管理，删除重复和信息不全文献。经双人独立筛选与交叉核对，先通过标题和摘要，以中药复方口服、COPD 和临床研究为筛选标准，快速排除非相关文献，再阅读全文进行二次筛选，提取证型、方名、组成、剂量等信息，建立数据库。参照《中国药典》2020 年版^[6]、《中医临床诊疗术语·证候》^[7]、《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》2011 版^[8]对中药和证型名称进行规范，并提取中药的四气五味和归经。

1.4 高频基础证的确定

首先将复合证候拆分为基础证，如“肺脾气虚证”拆分为“肺气虚证”和“脾气虚证”，“痰瘀阻肺证”拆分为“痰湿证”和“血瘀证”，并进行统计描述。随后，参照《证素辨证学》^[9]提取证素，如从“痰热壅肺证”中提取“痰、热、肺”。基于 RStudio 平台，运用 Apriori 算法进行证素关联规则分析，设置最小支持度为 10%，最小置信度为 80%，推断增益大于 1 的强关联证素组合。最后，将满足①频率≥10%且累积构成比>75%，②Apriori 算法推断的强关联证素组合的证候，界定为 AECOPD 临床研究领域的高频基础证^[4]。此外，借助 R 语言和 CNSknowall 平台完成高频中药、性味归经、剂量区间及基础证分布的统计描述与可视化。上述过程涉及的关键 R 包有 tidyverse、arules 和 ggplot2。

1.5 核心中药的确定

首先构建高频基础证-方剂数据库，并对各证候的中药分布进行统计描述。随后，基于 RStudio 平台，运用 Apriori 算法挖掘中药关联规则，设置最小支持度为 10%，最小置信度为 80%，通过绘制中药平行坐标图推断各证候下的强关联中药群。最后，采用 Phi 相关系数量化证候与中药的关联性，借助 2×2 列联表计算共现频数（A）、证候存在但中药未使用频数（B）、证候不存在但中药使用频数（C）、两者均不存在频数（D），以 AD-BC 衡量关联性方向，并通过分母标准化得到取值范围为 [-1, 1] 的 Phi 相关系数，绝对值越大表示关联性越强，1 为完全正相关，-1 为完全负相关，0 为无相关性，计算公式如下^[10]。

$$\phi = \frac{AD-BC}{\sqrt{(A+B)(A+C)(B+D)(C+D)}}$$

同时满足以下3个条件者,判定为该证候的核心中药:①频次>10;②Apriori算法推断的强关联中药群;③Phi相关系数≥0.25。此外,运用R语言分析核心中药的剂量规律,指标包括众数、均值、第1四分位数(Q1)、中位数、第3四分位数(Q3)、四分位距(IQR)、偏度系数和峰度系数,并绘制箱线图可视化。上述过程涉及的关键R包有tidyverse、arules、arulesViz、moments和ggplot2。

1.6 AECOPD不同高频基础证下的中药机制探索

1.6.1 核心中药的潜在药效成分和作用靶点

考虑到中药成分含量对药效的影响,为避免过多的冗余成分干扰结果,本研究基于ccTCM数据库(<http://www.cctcm.org.cn/>)收集中药药效成分,该数据库提供了可靠的中药组分定量分析数据^[11]。首先提取各中药成分的经典Smiles号,通过SwissADME平台(<http://www.swissadme.ch/>)进行类药性评估。具体筛选标准:满足Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge类药性五原则中至少2项为“Yes”,且胃肠吸收度预测为“high”。同时,针对SwissADME对大分子成分的预测局限性(如柚皮苷),对不符合上述规则的成分通过DCABM-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/dcabm-tcm/#/Home>)查询是否属于入血成分,以及结合人工筛选予以补充,若存在口服该成分的药动学研究或体内药效学证据,则纳入潜在药效成分。最后,将上述潜在药效成分的经典Smiles号导入SwissTargetPredict平台(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进行靶点预测,并与ccTCM数据库中该成分映射的靶点合并去重,最终确定为核心中药的作用靶点。

1.6.2 核心中药治疗AECOPD的潜在作用靶点

从GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>)获取芯片数据集GSE60399,利用preprocessCore包的normalize.quantiles函数进行标准化处理,通过limma包的removeBatchEffect函数消除批次效应,以 $P < 0.05$ 且 $|\log_2(FC)| > 1.5$ 为阈值筛选差异表达基因。同时,在Genecards(<https://www.genecards.org/>)、NCBI-gene(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)和Disgenet(<https://disgenet.com/>)数据库中,以“acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease”为检索词,“Homo sapiens”为物种限定条件进行检索,将数据库靶点与差异表达基

因合并去重,得到AECOPD的疾病靶点。最后,将中药作用靶点与疾病靶点取交集,筛选出潜在作用靶点,并借助Metascape平台(<https://metascape.org/>)进行基因本体论(gene ontology, GO)和通路富集分析。

1.6.3 核心中药治疗AECOPD的关键作用靶点

将潜在作用靶点上传至STRING平台(<https://cn.string-db.org/>),物种设为“Homo sapiens”,置信度设为0.7,最大互作蛋白显示数量选择“none”,构建蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)。将该网络以TSV格式导入Cytoscape 3.9.1软件,利用CytoHubba插件进行拓扑分析,联合应用MCC、MNC、Degree、EPC、BottleNeck、Closeness、Radiality、Betweenness和Stress算法进行筛选,对前15位的靶点取交集,确定为核心中药治疗AECOPD的关键作用靶点。

1.6.4 分子对接验证及可视化

为进一步揭示潜在药效成分的分子机制,将关键作用靶点与其对应的中药成分进行对接。从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)获取关键作用靶点的三维晶体结构,从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载中药成分的分子结构。基于DeepMice(<http://www.deepmice.com/>)进行分子对接,该平台是一种基于人工智能的分子对接与虚拟筛选系统^[12]。根据预测分值对关键作用靶点进行评价,并借助LigPlot+2.2.9进行可视化。

1.6.5 分子动力学模拟

使用Gromacs 2024.4软件对结合作用最好的配体-蛋白复合物进行分子动力学模拟,采用Amber14sb蛋白力场与GAFF2配体力场,以tip4p水模型构建溶剂体系,设置1.2 nm周期性边界水盒,添加Na⁺和Cl⁻以中和电荷。通过粒子网格Ewald(PME)法处理静电相互作用。采用最速下降算法使能量最小化[力阈值<1 000 kJ/(mol·nm)],在310 K下进行步长为2 fs的50 000步恒温-恒容(NVT)和恒温-恒压(NPT)预平衡。在系统能量最小化和平衡后,执行100 ns的正式分子动力学模拟,每10 ps保存1次轨迹数据。计算复合物均方根偏差(root mean square deviation, RMSD)、均方根波动(root mean square fluctuation, RMSF)、回转半径(Rg)值、氢键(H-bond)、溶剂可及表面积(solvent accessible surface area, SASA)、相对自由能分布和结构对比(0、25、50、75、100 ns)。最后使用gmx_MMPBSA计算复合物

在 40~100 ns 的平均结合自由能。

2 结果

2.1 整体证治规律分析

经中英文数据库检索,共获得 56 082 篇文献(中文 47 950 篇,英文 8 132 篇)。经逐层筛选后,最终纳入 1 306 篇文献,其中中文文献 1 300 篇(期刊论文 1 176 篇、学位论文 124 篇),英文期刊论文 6 篇,具体筛选流程见图 1。从纳入文献中共提取方剂 1 347 首,经去重后获得有效方剂 1 067 首,涉及 136 个证型、577 种方剂和 286 味中药。高频证型包括痰热壅肺证、痰湿蕴肺证、痰瘀阻肺证、外寒内饮证、痰瘀化热证,见图 2-A。高频处方依次为桑白皮汤、小青龙汤、清金化痰汤、二陈汤合三子养亲汤、清肺化痰汤,见图 2-B。药味以苦、辛、甘为主,药性多属温、寒,主要归肺、脾、胃经,见图 3-B。中药功效类别主要为化痰止咳平喘药、补虚药、清热药、解表药,见图 3-C。高频中药的剂量分布如图 4 所示,甘草、半夏、苦杏仁、茯苓、黄芩、紫苏子、陈皮等中药使用频次较高,多数中药的常用剂量集中在 10 g 和 15 g,小剂量区间以 6 g 为主,大剂量区间以 30 g 为主,其中甘草 6 g、苦杏仁 10 g、半夏 10 g 的使用频次尤为显著。此外,黄芪、石膏、细辛等部分药物临床使用具有独特性,其剂量分布在特定节点呈现差异化特征。

2.2 AECOPD 的高频基础证与用药规律分析

2.2.1 基础证的分布 经统计分析可知,频率 $\geq 10\%$ 且累积构成比 $> 75\%$ 的基础证为痰热证(49.11%, 36.44%)、痰湿证(31.12%, 23.09%)和血瘀证(16.03%, 11.89%),见表 1。

2.2.2 证素关联规则分析 从所有证型中提取证素 29 个,其中病位证素 14 个,依次为肺、表、里、肾、脾、大肠、胃、神窍、少阳经、太阳经、三焦、心、中焦、肝;病性证素 15 个,依次为痰、热、湿、瘀、气虚、寒、饮、阳虚、阴虚、水、风、气滞、燥、气陷、血虚。基于 Apriori 算法,对上述证素进行关联规则分析,得到 14 条强关联规则,推导出 3 个基础证,分别为痰热证、痰湿证和血瘀证,见表 2。结合“2.2.1”项统计结果,可确定这 3 个证候为 AECOPD 临床研究领域的高频基础证。

2.2.3 高频基础证下的证治规律分析 从图 5 可看出,痰热证药性以寒为主,药味中苦味占比最高,归经多属肺、脾、胃经,高频药物为黄芩、苦杏仁、甘草、桑白皮、半夏、浙贝母、桔梗、紫苏子、麻

黄、瓜蒌。痰湿证药性以温为主,药味中辛味占比最高,归经多属肺、脾、胃经,高频药物为:甘草、半夏、茯苓、陈皮、紫苏子、苦杏仁、白芥子、厚朴、莱菔子、桔梗。血瘀证药性以温为主,药味中苦味占比最高,归经多属肺、脾、心、肝经,高频药物为:甘草、半夏、桃仁、苦杏仁、丹参、川芎、茯苓、浙贝母、紫苏子、黄芪。值得注意的是,因血瘀证常以兼证形式存在,故高频药物中并非以活血化瘀药物为主。

2.2.4 高频基础证下的中药关联规则分析 采用 Apriori 算法探索 AECOPD 高频基础证下的用药规律,设置最小支持度=10%,最小置信度=80%,通过构建中药平行坐标图,实现关联规则可视化(图 6)。图中箭头折线自左向右依次表示关联规则的前项与后项,其线宽、线型灰度分别与支持度、提升度呈正相关。痰热证共得到 308 条关联规则,选取支持度高于 Q1 (79 条)的规则进行可视化,挖掘出 13 味强关联药物:麻黄、瓜蒌、陈皮、半夏、甘草、苦杏仁、黄芩、桑白皮、浙贝母、紫苏子、桔梗、茯苓、栀子,见图 6-A。药物配伍方面,桑白皮 \rightarrow 黄芩、浙贝母 \rightarrow 黄芩、(桑白皮、苦杏仁) \rightarrow 黄芩的药对组合支持度最高,见表 3。痰湿证共得到 281 条关联规则,选取支持度高于 Q1 (76 条)的规则进行可视化,挖掘出 9 味强关联药物:苦杏仁、茯苓、陈皮、厚朴、半夏、甘草、白芥子、紫苏子、莱菔子,见图 6-B。药物配伍方面,甘草 \rightarrow 半夏、茯苓 \rightarrow 半夏、陈皮 \rightarrow 半夏的药对组合支持度最高,见表 4。血瘀证共得到 68 条关联规则,选取支持度高于 Q1 (21 条)的规则进行可视化,挖掘出 15 味强关联药物:桃仁、当归、赤芍、川芎、红花、桑白皮、麻黄、苦杏仁、紫菀、紫苏子、甘草、半夏、陈皮、丹参、茯苓,见图 6-C。由于血瘀证常作为兼证存在,关联规则结果中有较多非相关药物,这里仅对活血类药物进行阐述。药物配伍方面,形成了(红花、甘草) \rightarrow 桃仁、(川芎、红花) \rightarrow 桃仁、(赤芍、红花) \rightarrow 桃仁、(赤芍、川芎) \rightarrow 桃仁、(当归、桃仁) \rightarrow 川芎的药对组合,见表 5。

2.2.5 高频基础证与中药的 Phi 相关系数 采用 Phi 相关系数量化基础证与中药的关联性,结果通过圈形聚类热图(图 7)呈现。图中红色表示正相关,蓝色表示负相关,颜色深浅与相关度成正比。分析结果显示,痰热证中,黄芩、桑白皮、浙贝母、

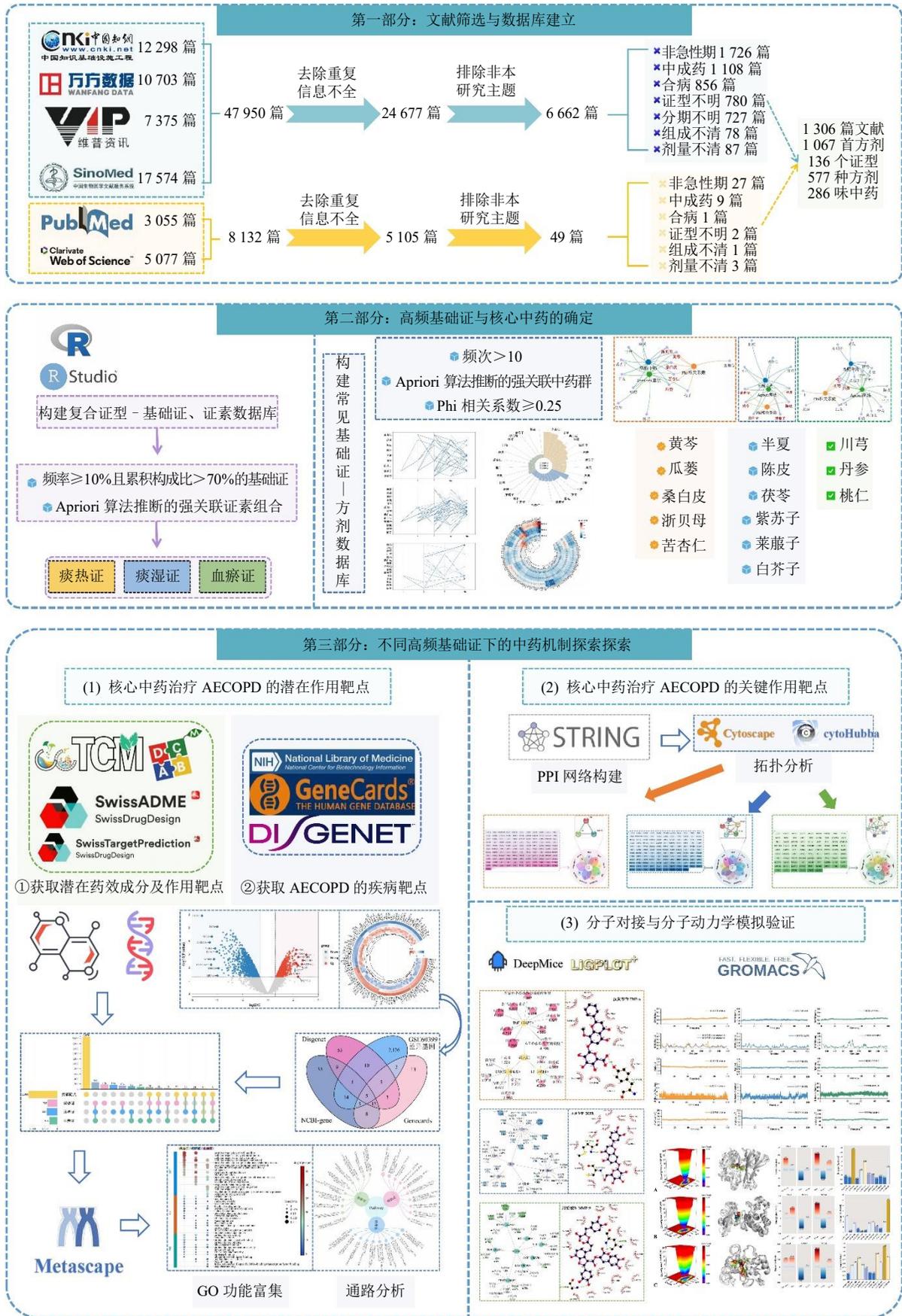


图 1 研究流程图

Fig. 1 Research flow chart

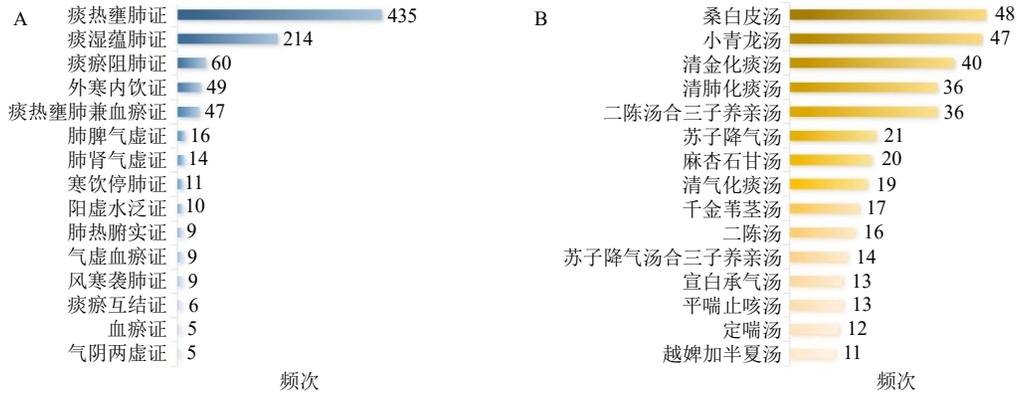


图 2 证候 (A) 和方剂 (B) 分布柱状图 (前 15)

Fig. 2 Distribution histograms of syndromes (A) and prescriptions (B) (top 15)

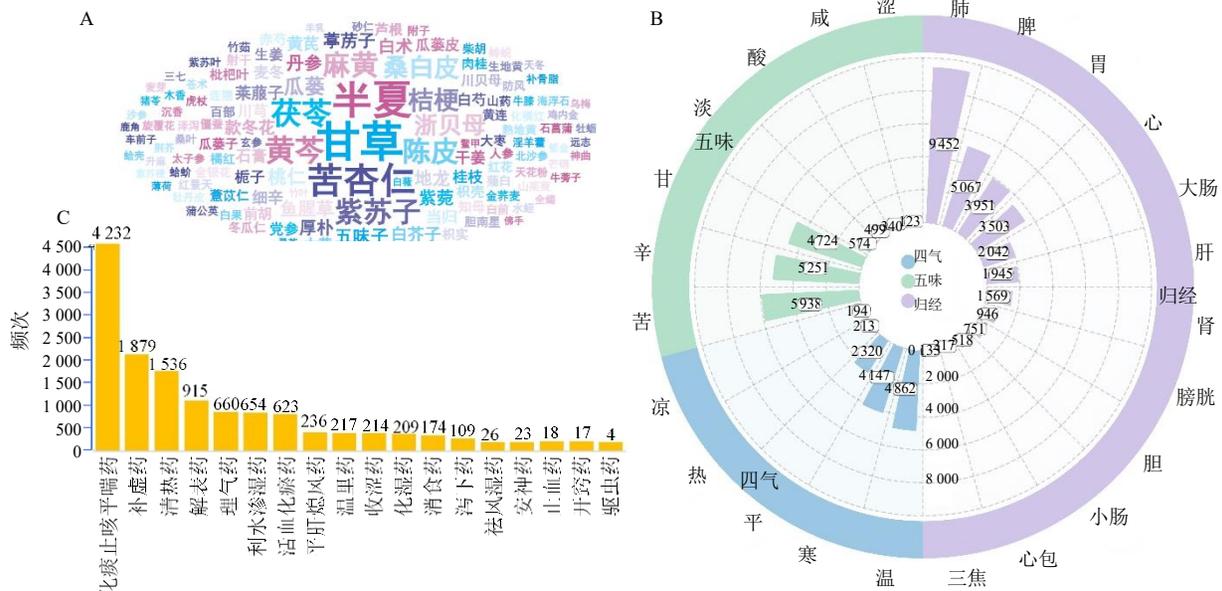


图 3 中药词云图 (A)、性味归经环形柱状图 (B)、功效柱状图 (C)

Fig. 3 Word cloud map of TCM (A), circular column chart of properties, flavors and meridian tropism (B), column chart of efficacy (C)

鱼腥草等清热药与证候呈正相关,以黄芩相关度最高 ($\Phi=0.61$),桂枝、干姜、细辛、附子等温热药及黄芪、党参、人参等补益药则与证候呈负相关,符合临床用药规律。痰湿证中,白芥子、莱菔子、陈皮等化痰湿药与证候呈正相关,以白芥子相关度最高 ($\Phi=0.48$),黄芩、桑白皮、浙贝母、鱼腥草等清热药与证候呈负相关,符合临床用药规律。血瘀证中,川芎、丹参、红花等活血化瘀药与证候呈正相关,以川芎相关度最高 ($\Phi=0.38$),其他功效类别药物多呈负相关,符合血瘀证常作为兼证的临床特点。筛选 Φ 相关系数 ≥ 0.25 的中药作为高频基础证的强相关药物,结果见图 7。

2.2.6 高频基础证核心中药的确定 将同时满足

以下 3 项条件的中药判定为对应证候的核心中药:
 ①高频中药 (频次 > 10); ②Apriori 算法推断的强关联中药群; ③ Φ 相关系数 ≥ 0.25 。结果显示,痰热证的核心中药为黄芩、桑白皮、浙贝母、瓜蒌和苦杏仁。痰湿证的核心中药为半夏、陈皮、茯苓、紫苏子、莱菔子和白芥子。血瘀证的核心中药为川芎、丹参、桃仁,见图 8。

2.2.7 高频基础证核心中药的剂量分析 对高频基础证核心中药的剂量进行描述性分析,并绘制箱线图,见表 6 和图 9。众数直观反映了临床常用剂量。平均值衡量剂量的平均水平,但易受极端值影响。中位数受极端值影响较小,在数据分布偏斜时,其意义大于平均值。14 味中药的众数均等于中位

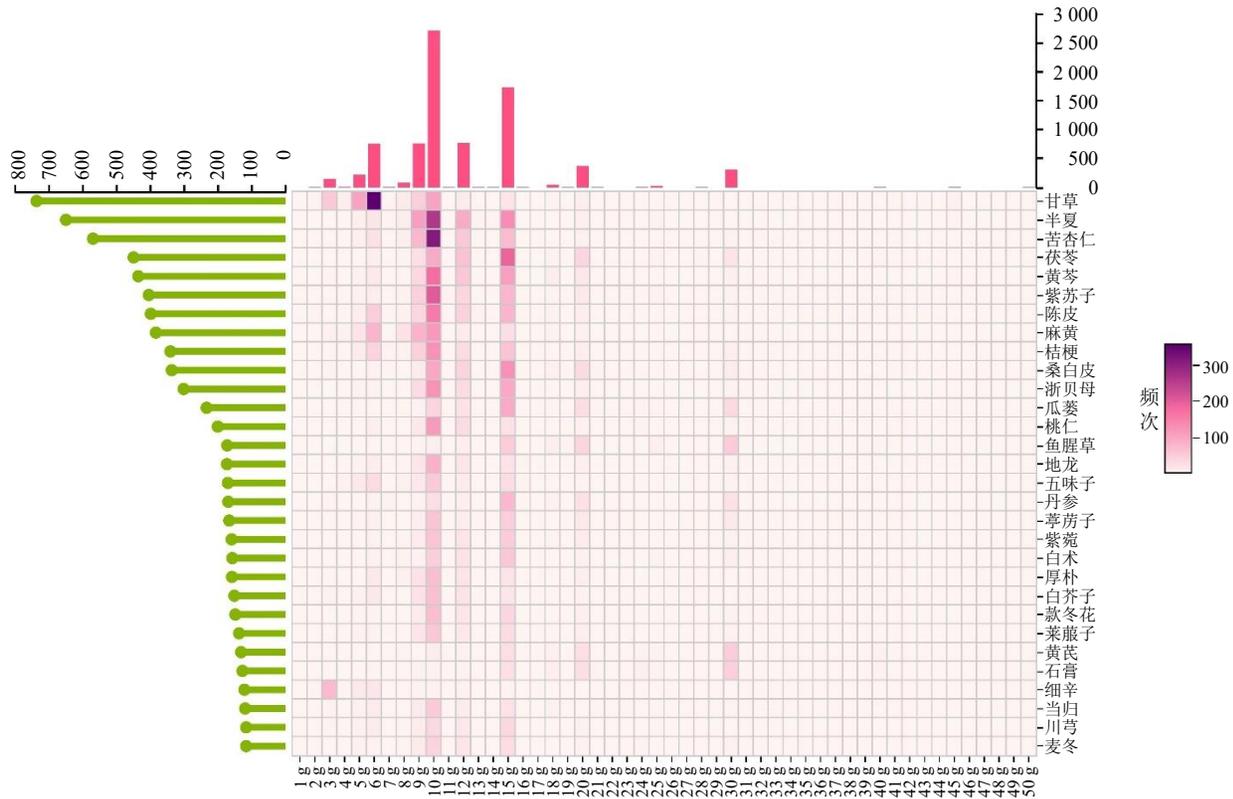


图 4 中药-剂量-频次棒棒糖组合热图 (前 30)

Fig. 4 Heatmap of TCM-dose-frequency lollipop combination (top 30)

表 1 AECOPD 基础证分布情况

Table 1 Distribution of basic syndromes in AECOPD

| 基础证 | 频次 | 频率/% | 构成比/% | 基础证 | 频次 | 频率/% | 构成比/% |
|-------|-----|-------|-------|-------|----|------|-------|
| 痰热证 | 524 | 49.11 | 36.44 | 气滞证 | 7 | 0.66 | 0.49 |
| 痰湿证 | 332 | 31.12 | 23.09 | 肺阳虚证 | 5 | 0.47 | 0.35 |
| 血瘀证 | 171 | 16.03 | 11.89 | 肺阴虚证 | 5 | 0.47 | 0.35 |
| 肺气虚证 | 88 | 8.25 | 6.12 | 阳虚证 | 16 | 1.50 | 1.11 |
| 痰饮证 | 74 | 6.94 | 5.15 | 寒痰证 | 5 | 0.47 | 0.35 |
| 脾气虚证 | 34 | 3.19 | 2.36 | 痰蒙神窍证 | 3 | 0.28 | 0.21 |
| 肾气虚证 | 30 | 2.81 | 2.09 | 风热证 | 3 | 0.28 | 0.21 |
| 肾阳虚证 | 22 | 2.06 | 1.53 | 脾阳虚证 | 3 | 0.28 | 0.21 |
| 火热证 | 21 | 1.97 | 1.46 | 燥热证 | 2 | 0.19 | 0.14 |
| 腑实证 | 18 | 1.69 | 1.25 | 寒湿证 | 1 | 0.09 | 0.07 |
| 风寒证 | 17 | 1.59 | 1.18 | 湿热证 | 1 | 0.09 | 0.07 |
| 气虚证 | 12 | 1.12 | 0.83 | 气陷证 | 1 | 0.09 | 0.07 |
| 阴虚证 | 12 | 1.12 | 0.83 | 风痰证 | 1 | 0.09 | 0.07 |
| 水泛证 | 12 | 1.12 | 0.83 | 血虚证 | 1 | 0.09 | 0.07 |
| 肾阴虚证 | 10 | 0.94 | 0.70 | 内风证 | 1 | 0.09 | 0.07 |
| 肺气郁闭证 | 6 | 0.56 | 0.42 | | | | |

数, 表明剂量集中趋势稳定, 临床剂量总体规范。IQR 反映数据的离散程度, 较大的 IQR (如瓜蒌=8) 表示剂量弹性较大, 较小的 IQR (如苦杏仁=0)

表示剂量高度集中, 临床共识性强。偏度系数衡量剂量分布的不对称程度和方向, 偏度>0 表示高剂量分布大于低剂量分布 (如黄芩=2.83); 偏度<0

表2 AECOPD 证素关联规则分析

Table 2 Analysis of syndrome element association rules in AECOPD

| 序号 | 后项 | 前项 | 支持度 | 置信度 | 覆盖度 | 提升度 |
|----|----|-----|------|------|------|------|
| 1 | 痰 | 肺 | 0.87 | 0.89 | 0.98 | 1.09 |
| 2 | 肺 | 痰 | 0.81 | 0.95 | 0.85 | 1.09 |
| 3 | 痰 | 热 | 0.52 | 0.95 | 0.54 | 1.17 |
| 4 | 肺 | 热 | 0.52 | 0.95 | 0.54 | 1.09 |
| 5 | 肺 | 热、痰 | 0.49 | 0.96 | 0.51 | 1.11 |
| 6 | 痰 | 热、肺 | 0.49 | 0.97 | 0.51 | 1.19 |
| 7 | 痰 | 湿 | 0.23 | 0.99 | 0.23 | 1.22 |
| 8 | 肺 | 湿 | 0.23 | 0.96 | 0.24 | 1.10 |
| 9 | 肺 | 湿、痰 | 0.22 | 0.96 | 0.24 | 1.10 |
| 10 | 痰 | 湿、肺 | 0.22 | 0.99 | 0.22 | 1.22 |
| 11 | 肺 | 瘀 | 0.16 | 0.95 | 0.17 | 1.09 |
| 12 | 痰 | 瘀 | 0.16 | 0.87 | 0.18 | 1.07 |
| 13 | 痰 | 瘀、肺 | 0.15 | 0.91 | 0.17 | 1.12 |
| 14 | 肺 | 瘀、痰 | 0.14 | 0.99 | 0.14 | 1.14 |

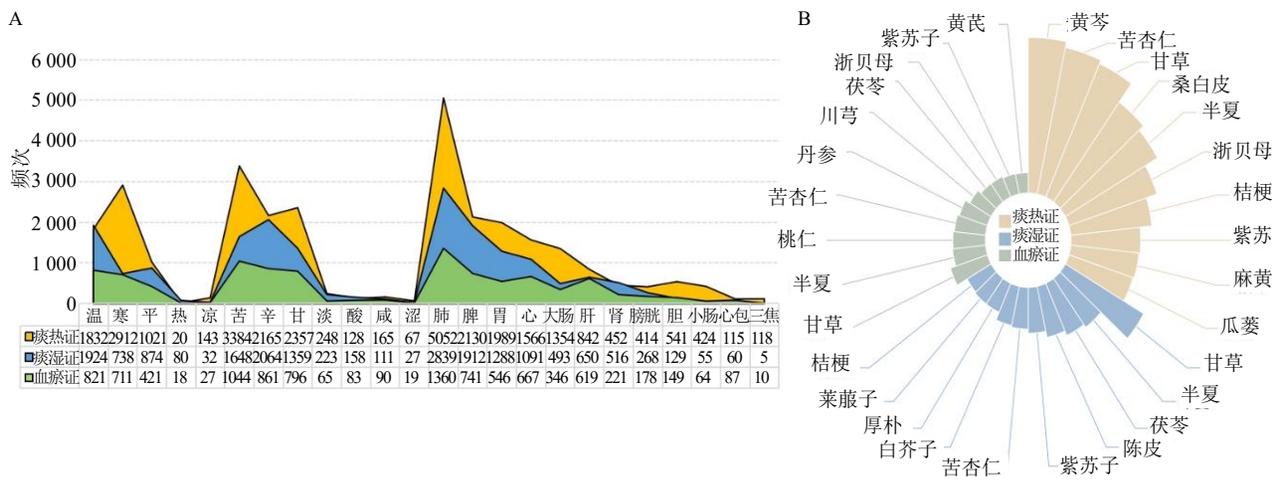
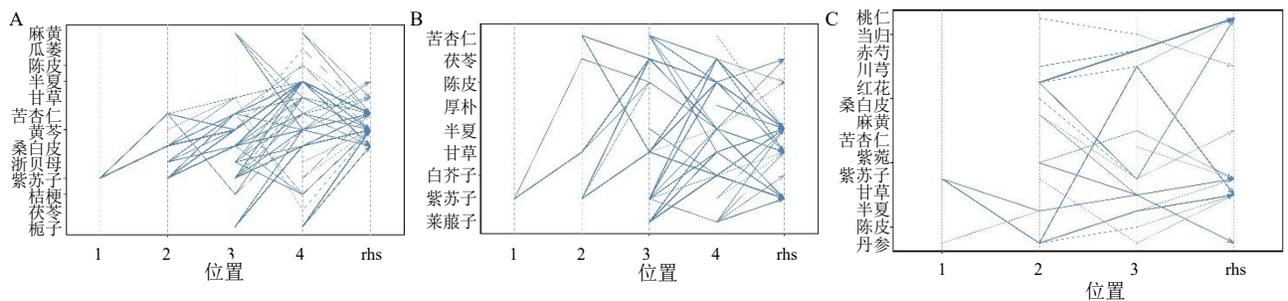


图5 高频基础证的中药性味归经堆积图 (A) 和高频中药风车柱状图 (B)

Fig. 5 Stacked diagram of properties, flavors and meridian tropism of TCM in high-frequency basic syndromes (A) and windmill bar chart of high-frequency TCM (B)



A-痰热证; B-痰湿证; C-血瘀证。

A-phlegm-heat syndrome; B-phlegm-dampness syndrome; C-blood stasis syndrome.

图6 高频基础证的中药关联规则平行坐标图

Fig. 6 Parallel coordinate plot of TCM association rules for high-frequency basic syndromes

表3 AECOPD 痰热证中药关联规则分析 (支持度前 20)

Table 3 Association rule analysis of TCMs for treating phlegm-heat syndrome in AECOPD (top 20 in support degree)

| 序号 | 后项 | 前项 | 支持度 | 置信度 | 覆盖度 | 提升度 |
|----|-----|------------|------|------|------|------|
| 1 | 黄芩 | 桑白皮 | 0.47 | 0.83 | 0.56 | 1.16 |
| 2 | 黄芩 | 浙贝母 | 0.38 | 0.82 | 0.47 | 1.16 |
| 3 | 黄芩 | 苦杏仁、桑白皮 | 0.36 | 0.84 | 0.43 | 1.19 |
| 4 | 黄芩 | 半夏、苦杏仁 | 0.35 | 0.86 | 0.41 | 1.21 |
| 5 | 苦杏仁 | 半夏、黄芩 | 0.35 | 0.85 | 0.41 | 1.24 |
| 6 | 黄芩 | 桔梗 | 0.33 | 0.81 | 0.41 | 1.14 |
| 7 | 黄芩 | 甘草、桑白皮 | 0.31 | 0.83 | 0.37 | 1.16 |
| 8 | 黄芩 | 桑白皮、浙贝母 | 0.31 | 0.89 | 0.34 | 1.26 |
| 9 | 苦杏仁 | 麻黄 | 0.30 | 0.88 | 0.35 | 1.28 |
| 10 | 苦杏仁 | 半夏、桑白皮 | 0.30 | 0.88 | 0.34 | 1.28 |
| 11 | 甘草 | 麻黄 | 0.30 | 0.86 | 0.35 | 1.29 |
| 12 | 苦杏仁 | 紫苏子 | 0.30 | 0.85 | 0.35 | 1.24 |
| 13 | 黄芩 | 半夏、桑白皮 | 0.29 | 0.87 | 0.34 | 1.22 |
| 14 | 黄芩 | 紫苏子 | 0.28 | 0.80 | 0.35 | 1.13 |
| 15 | 黄芩 | 苦杏仁、浙贝母 | 0.28 | 0.87 | 0.32 | 1.23 |
| 16 | 黄芩 | 甘草、桔梗 | 0.27 | 0.85 | 0.31 | 1.20 |
| 17 | 甘草 | 黄芩、桔梗 | 0.27 | 0.81 | 0.33 | 1.22 |
| 18 | 苦杏仁 | 半夏、黄芩、桑白皮 | 0.26 | 0.90 | 0.29 | 1.31 |
| 19 | 黄芩 | 半夏、苦杏仁、桑白皮 | 0.26 | 0.88 | 0.30 | 1.24 |
| 20 | 黄芩 | 甘草、浙贝母 | 0.26 | 0.83 | 0.32 | 1.16 |

表4 AECOPD 痰湿证中药关联规则分析 (支持度前 20)

Table 4 Association rule analysis of TCMs for treating phlegm-dampness syndrome in AECOPD (top 20 in support degree)

| 序号 | 后项 | 前项 | 支持度 | 置信度 | 覆盖度 | 提升度 |
|----|----|--------|------|------|------|------|
| 1 | 半夏 | 甘草 | 0.43 | 0.90 | 0.47 | 1.75 |
| 2 | 甘草 | 半夏 | 0.43 | 0.83 | 0.51 | 1.75 |
| 3 | 半夏 | 茯苓 | 0.36 | 0.92 | 0.40 | 1.80 |
| 4 | 半夏 | 陈皮 | 0.35 | 0.95 | 0.37 | 1.86 |
| 5 | 甘草 | 茯苓 | 0.34 | 0.86 | 0.40 | 1.83 |
| 6 | 半夏 | 茯苓、甘草 | 0.32 | 0.94 | 0.34 | 1.83 |
| 7 | 甘草 | 半夏、茯苓 | 0.32 | 0.88 | 0.36 | 1.86 |
| 8 | 半夏 | 紫苏子 | 0.31 | 0.85 | 0.36 | 1.66 |
| 9 | 甘草 | 陈皮 | 0.31 | 0.85 | 0.37 | 1.79 |
| 10 | 茯苓 | 陈皮 | 0.31 | 0.84 | 0.37 | 2.14 |
| 11 | 半夏 | 陈皮、甘草 | 0.30 | 0.96 | 0.31 | 1.88 |
| 12 | 甘草 | 半夏、陈皮 | 0.30 | 0.86 | 0.35 | 1.81 |
| 13 | 半夏 | 陈皮、茯苓 | 0.29 | 0.95 | 0.31 | 1.85 |
| 14 | 茯苓 | 半夏、陈皮 | 0.29 | 0.84 | 0.35 | 2.13 |
| 15 | 陈皮 | 半夏、茯苓 | 0.29 | 0.81 | 0.36 | 2.20 |
| 16 | 甘草 | 紫苏子 | 0.29 | 0.80 | 0.36 | 1.69 |
| 17 | 甘草 | 陈皮、茯苓 | 0.27 | 0.89 | 0.31 | 1.88 |
| 18 | 茯苓 | 陈皮、甘草 | 0.27 | 0.88 | 0.31 | 2.24 |
| 19 | 陈皮 | 茯苓、甘草 | 0.27 | 0.80 | 0.34 | 2.20 |
| 20 | 半夏 | 甘草、紫苏子 | 0.27 | 0.93 | 0.29 | 1.81 |

表 5 AECOPD 血瘀证中药关联规则分析 (支持度前 20)

Table 5 Association rule analysis of TCMs for treating blood stasis syndrome in AECOPD (top 20 in support degree)

| 序号 | 后项 | 前项 | 支持度 | 置信度 | 覆盖度 | 提升度 |
|----|-----|----------|------|------|------|------|
| 1 | 半夏 | 茯苓 | 0.26 | 0.80 | 0.32 | 1.55 |
| 2 | 半夏 | 茯苓、甘草 | 0.19 | 0.80 | 0.24 | 1.56 |
| 3 | 半夏 | 陈皮、茯苓 | 0.16 | 0.90 | 0.18 | 1.76 |
| 4 | 茯苓 | 半夏、陈皮 | 0.16 | 0.82 | 0.20 | 2.56 |
| 5 | 苦杏仁 | 甘草、麻黄 | 0.16 | 0.80 | 0.20 | 1.65 |
| 6 | 甘草 | 半夏、紫苏子 | 0.15 | 0.90 | 0.17 | 1.49 |
| 7 | 甘草 | 陈皮、茯苓 | 0.15 | 0.81 | 0.18 | 1.34 |
| 8 | 甘草 | 紫菀 | 0.14 | 0.80 | 0.18 | 1.33 |
| 9 | 桃仁 | 甘草、红花 | 0.14 | 0.89 | 0.16 | 1.77 |
| 10 | 甘草 | 半夏、麻黄 | 0.13 | 0.85 | 0.16 | 1.41 |
| 11 | 甘草 | 半夏、陈皮、茯苓 | 0.13 | 0.82 | 0.16 | 1.36 |
| 12 | 半夏 | 陈皮、茯苓、甘草 | 0.13 | 0.92 | 0.15 | 1.79 |
| 13 | 茯苓 | 半夏、陈皮、甘草 | 0.13 | 0.88 | 0.15 | 2.75 |
| 14 | 桃仁 | 川芎、红花 | 0.13 | 0.81 | 0.16 | 1.62 |
| 15 | 半夏 | 川芎、茯苓 | 0.13 | 0.92 | 0.14 | 1.78 |
| 16 | 桃仁 | 赤芍、红花 | 0.12 | 1.00 | 0.12 | 1.99 |
| 17 | 桃仁 | 赤芍、川芎 | 0.12 | 0.84 | 0.15 | 1.67 |
| 18 | 川芎 | 当归、桃仁 | 0.12 | 0.81 | 0.15 | 2.12 |
| 19 | 苦杏仁 | 甘草、桑白皮 | 0.12 | 0.81 | 0.15 | 1.66 |
| 20 | 甘草 | 苦杏仁、紫苏子 | 0.12 | 0.84 | 0.15 | 1.39 |

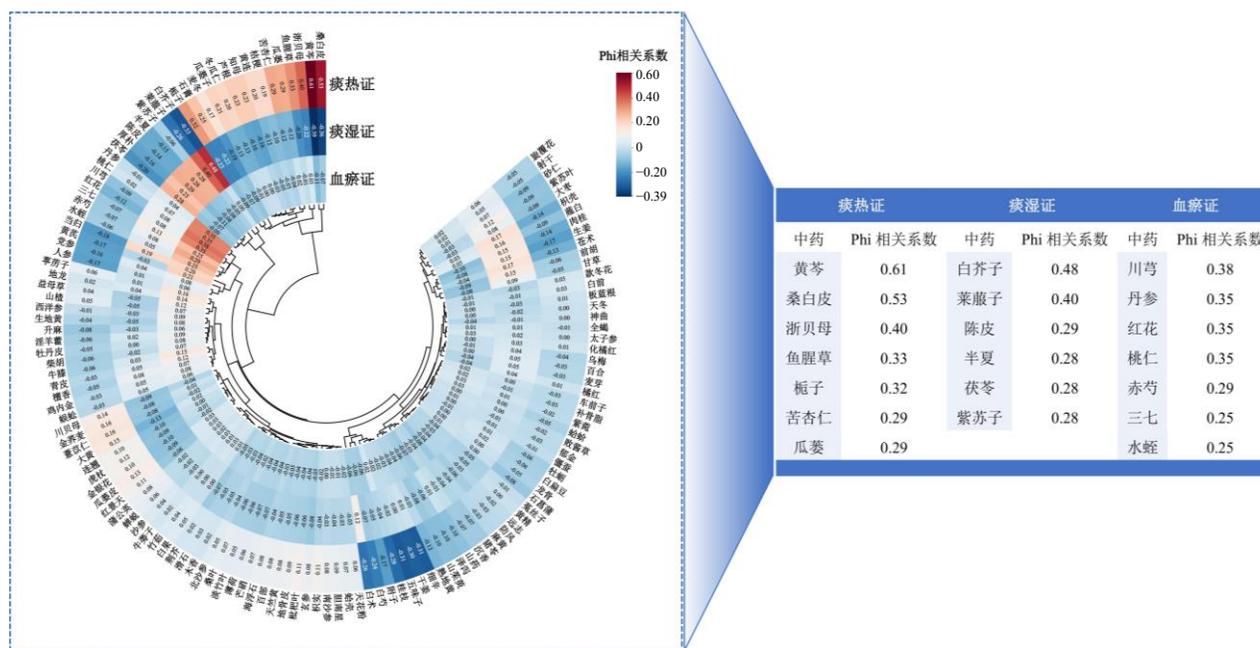
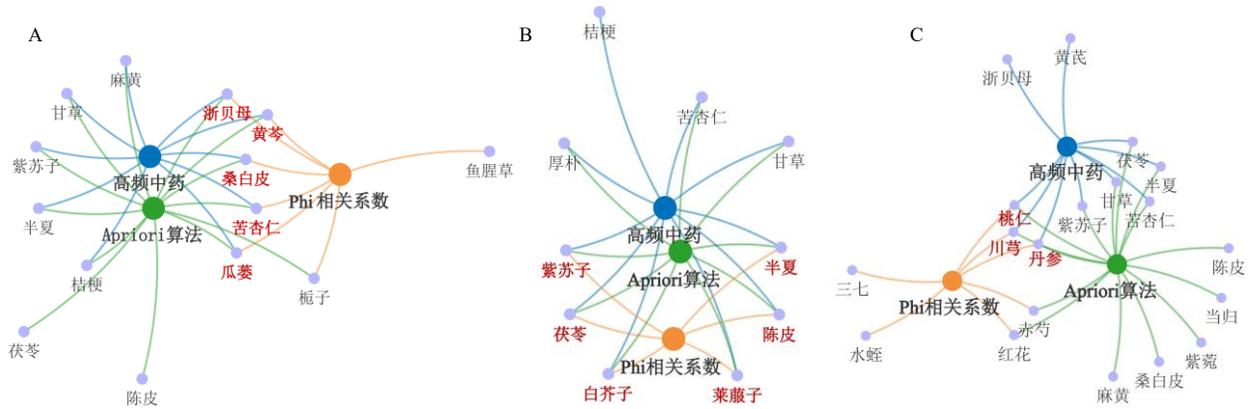


图 7 高频基础证与中药的 Phi 相关系数聚类热图

Fig. 7 Clustering heatmap of Phi correlation coefficients between high-frequency basic syndromes and TCMs

表示低剂量分布大于高剂量分布。峰度系数描述数据分布的集中趋势及极端值情况。峰度=0 为常峰态，尾部厚度接近标准正态分布；峰度>0 为尖峰厚尾态，主分布高度集中，但尾部存在极端值（如黄芩、苦杏仁）；峰度<0 为平峰薄尾态，数据分布

均匀且极端值较少（如陈皮、白芥子）。总体而言，除白芥子外，其余中药的偏度系数均为正值，且多数中药的平均值略高于中位数，说明在特殊需求下增量使用多见。苦杏仁、桃仁、半夏、紫苏子、莱菔子和白芥子的 IQR 均较低，说明临床用量调整有

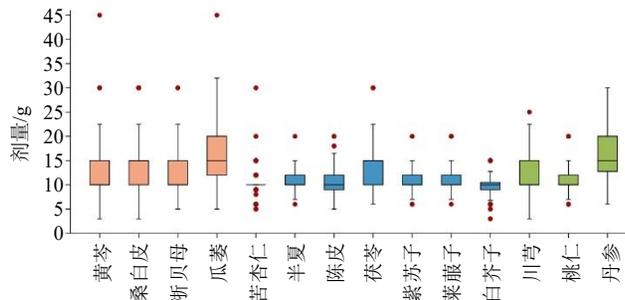


A-痰热证网络韦恩图；B-痰湿证网络韦恩图；C-血瘀证网络韦恩图。

A-Venn diagram of phlegm-heat syndrome network; B-Venn diagram of phlegm-dampness syndrome network; C-Venn diagram of blood stasis syndrome network.

图 8 高频基础证的核心中药统计

Fig. 8 Statistical of core TCMs for high-frequency basic syndromes



箱顶=Q1, 箱内横线=中位数, 箱底=Q3, 箱高=IQR, 上须线=Q1+1.5×IQR, 下须线=Q3-1.5×IQR, 超出须线的点为异常值。

Top of the box = Q1, horizontal line inside box = median, bottom of box = Q3, height of box = IQR, upper whisker = Q1 + 1.5 × IQR, lower whisker = Q3 - 1.5 × IQR, and points beyond whiskers are outliers.

图 9 高频基础证核心中药-剂量箱线图

Fig. 9 Box plot of core TCMs for high frequency basic syndromes-their dose

表 6 高频基础证核心中药的剂量分析

Table 6 Dose analysis of core TCMs for high-frequency basic syndromes

| 证型 | 核心中药 | 众数 | 中位数 | 平均值 | IQR | 偏度系数 | 峰度系数 | 剂量规律 |
|-----|------|----|-----|-------|------|-------|-------|----------------|
| 痰热证 | 黄芩 | 10 | 10 | 12.00 | 5.00 | 2.83 | 16.75 | 常规剂量适中, 调整空间存在 |
| | 桑白皮 | 15 | 15 | 13.88 | 5.00 | 1.49 | 3.45 | 常规剂量偏大, 调整空间存在 |
| | 浙贝母 | 10 | 10 | 11.92 | 5.00 | 1.88 | 7.86 | 常规剂量适中, 调整空间存在 |
| | 苦杏仁 | 10 | 10 | 10.52 | 0.00 | 2.83 | 16.99 | 剂量高度固化, 临床共识性强 |
| 痰湿证 | 瓜蒌 | 15 | 15 | 16.63 | 8.00 | 1.40 | 2.10 | 常规剂量偏大, 调整空间较大 |
| | 半夏 | 10 | 10 | 11.22 | 2.00 | 1.01 | 0.31 | 常规剂量适中, 波动范围有限 |
| | 陈皮 | 10 | 10 | 10.63 | 3.00 | 0.50 | -0.21 | 常规剂量适中, 用药较为规范 |
| | 茯苓 | 15 | 15 | 13.81 | 5.00 | 1.54 | 4.11 | 常规剂量偏大, 调整空间存在 |
| | 紫苏子 | 10 | 10 | 10.85 | 2.00 | 1.66 | 3.70 | 常规剂量适中, 波动范围有限 |
| 血瘀证 | 莱菔子 | 10 | 10 | 11.22 | 2.00 | 1.60 | 2.60 | 常规剂量适中, 波动范围有限 |
| | 白芥子 | 10 | 10 | 9.76 | 1.50 | -0.11 | 0.16 | 常规剂量适中, 波动范围有限 |
| | 川芎 | 10 | 10 | 11.57 | 5.00 | 0.66 | 2.10 | 常规剂量适中, 调整空间存在 |
| | 桃仁 | 10 | 10 | 11.20 | 2.00 | 1.28 | 2.72 | 常规剂量适中, 波动范围有限 |
| | 丹参 | 15 | 15 | 16.54 | 7.25 | 0.92 | 0.32 | 剂量弹性较大, 存在分级用药 |

限, 共识性突出; 瓜蒌、黄芩、桑白皮、浙贝母、茯苓、丹参和川芎的 IQR 较高, 说明临床用量弹性更大, 常根据患者病情调整。

2.3 AECOPD 高频基础证下的中药机制探索

2.3.1 核心中药潜在药效成分及作用靶点 基于 ccTCM 数据库获取核心中药的药效成分, 通过类药性五原则、胃肠吸收度和人工筛选方式确定潜在药效成分。痰热证中筛选得到黄芩 13 个、桑白皮 18 个、浙贝母 8 个、瓜蒌 3 个和苦杏仁 1 个药效成分, 共获得 782 个靶点。痰湿证中筛选得到半夏 3 个、陈皮 17 个、茯苓 8 个、紫苏子 7 个、莱菔子 4 个和白芥子 2 个药效成分, 共获得 841 个靶点。血瘀证中筛选得到川芎 8 个、丹参 12 个和桃仁 2 个药效成分, 共获得 616 个靶点。

2.3.2 核心中药治疗 AECOPD 的潜在作用靶点 通过对 GSE60399 芯片数据集进行差异表达分析, 共筛选出 2 179 个差异表达基因, 分布特征见图 10-A。图中红色区域 ($n=884$) 代表上调基因, 蓝色区域 ($n=1\ 295$) 代表下调基因。圈形聚类热图 (图 10-B) 展示了差异最显著的 50 个上调和下调基因, 样本依据分组由外周至中心依次排列, 揭示了不同组别间的特征差异。将上述差异基因与 3 个数据库靶点合并去重, 最终获得 2 304 个疾病靶点, 见图 11-A。进一步将疾病靶点与不同证候核心中药靶点取交集, 确定为潜在作用靶点, 见图 11-B。结果显示, AECOPD 高频基础证核心中药的潜在作用靶点分别为痰热证 159 个、痰湿证 170 个和血瘀证 120 个。

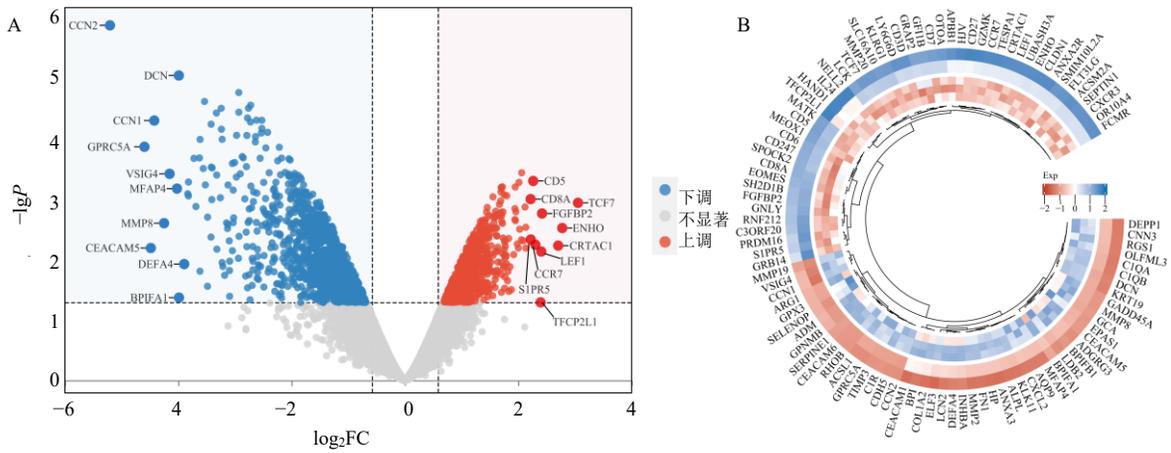
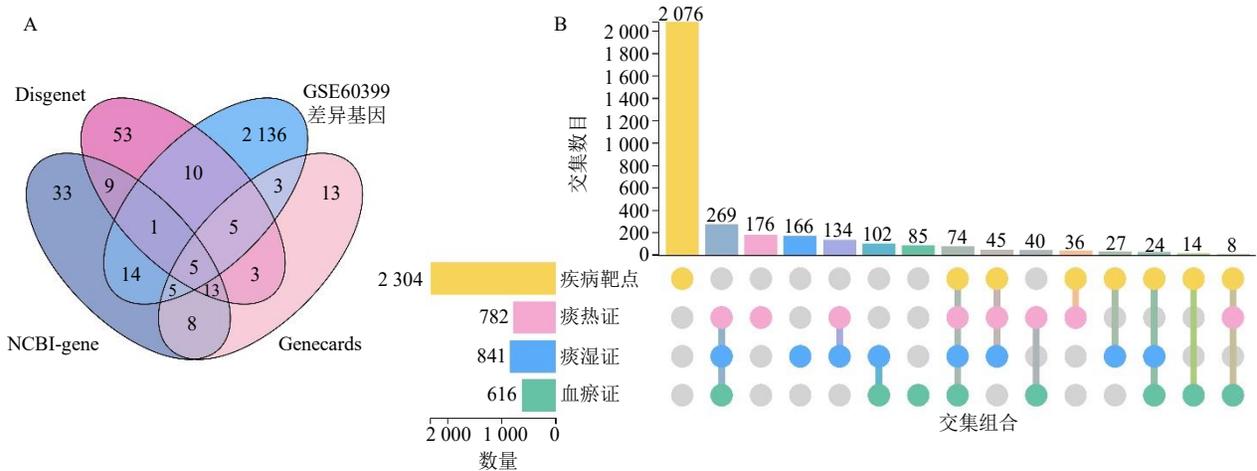


图 10 GSE60399 芯片的差异表达基因火山图 (A) 和聚类热图 (B)

Fig. 10 Volcano plot of differentially expressed genes (A) and clustering heatmap (B) for GSE60399 microarray



A-疾病靶点韦恩图; B-UpSet 韦恩图。

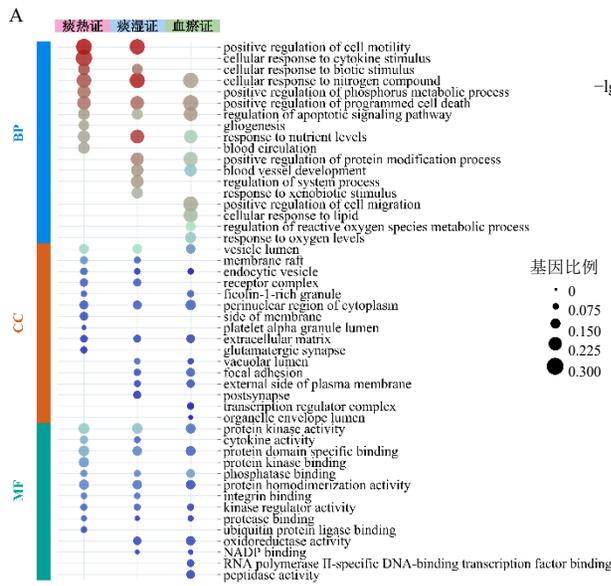
A-Venn diagram of disease targets; B-UpSet Venn diagram.

图 11 疾病靶点与高频基础证核心中药靶点的交集韦恩图

Fig. 11 Venn diagram of intersection between disease targets and targets of core TCMs for high-frequency basic syndromes

2.3.3 潜在作用靶点的 GO 和通路富集分析 基于 Metascape 平台对潜在作用靶点进行 GO 和通路富集分析。结果显示,痰热证核心中药富集 561 个 GO 条目(生物过程 334 项、细胞组分 101 项、分子功能 126 项),痰湿证核心中药富集 477 个条目(生物过程 254 项、细胞组分 95 项、分子功能 128 项),血瘀证核心中药富集 426 个条目(生物过程 216 项、细胞组分 87 项、分子功能 123 项),对各证型筛选显著性排序前 10 位的条目进行可视化,见图 12-A。痰热证和痰湿证在显著富集条目中高度重叠,提示二者参与 AECOPD 的病理过程相似,但调控侧重存在差异。在生物过程维度,两者均涉及细胞运动调控和代谢应激反应,但痰热证在“细胞因子刺激响应”和“生物刺激响应”条目显著性更高,提示其侧重参与炎症信号转导。痰湿证在“细胞对氮化化合物的反应”和“对营养水平的反应上”条目 *P* 值更高,提示其侧重代谢障碍调控。在细胞组分维度,两证型均与囊泡结构及膜结构域相关,但痰热证在“内吞囊泡”和“受体复合物”条目富集程度更显著,

提示其与细胞内吞功能增强相关。痰湿证特异性有“黏着斑”和“质膜外侧”条目,提示其与细胞-基质黏附异常有关。在分子功能维度,两者均涉及激酶活性调控及蛋白互作网络,但痰热证“细胞因子活性”条目显著性高于痰湿证,进一步佐证其促炎特性。痰湿证特异性出现的“氧化还原酶活性”和“烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)结合”条目,还体现了抗氧化系统失衡。血瘀证的富集特征与上述两证型差异显著:生物过程方面主要涉及“程序性细胞死亡正调控”“凋亡信号通路调控”“细胞对氮化化合物的反应”和“细胞迁移的正调节”,并特有“活性氧代谢调控”和“氧水平响应”条目,提示其可能通过氧化应激-细胞凋亡调控网络发挥作用。细胞组分层面显著富集“黏着斑”“富含 Ficolin-1 的颗粒”“质膜外侧”和“细胞外基质”等条目,表明细胞黏附结构和膜表面分子异常为重要病理特征。分子功能方面则主要集中在磷酸酶与激酶网络失衡、氧化还原酶与 NADP 代谢相关条目。



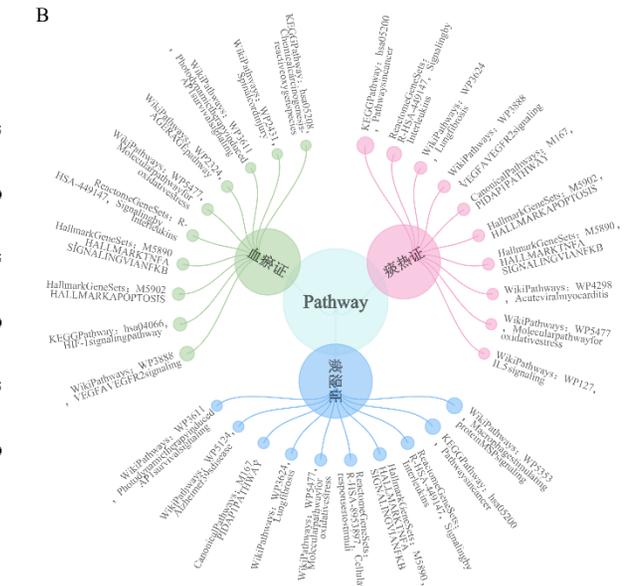
BP-生物过程; CC-细胞组分; MF-分子功能。

BP-biological process; CC-cellular component; MF-molecular function.

图 12 中药治疗 AECOPD 潜在作用靶点的 GO 富集 (A) 和通路 (B) 注释图

Fig. 12 GO enrichment (A) and pathway (B) annotation diagrams of potential targets of TCM in treatment of AECOPD

通路分析显示,痰热证、痰湿证及血瘀证核心中药分别富集 452 条、404 条和 427 条通路,各证型选取显著性前 10 位的通路进行可视化,见图 12-B。3 种证型在部分通路上存在交集,但主导通路具有差异。依据显著性分析,痰热证主要富集于“癌



症通路”“白细胞介素信号转导”“肺纤维化”“血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) -VEGF 受体 2 (VEGF receptor 2, VEGFR2) 信号转导”等。痰湿证主要富集于“巨噬细胞刺激蛋白 MSP 信号转导”“癌症通路”“白细胞

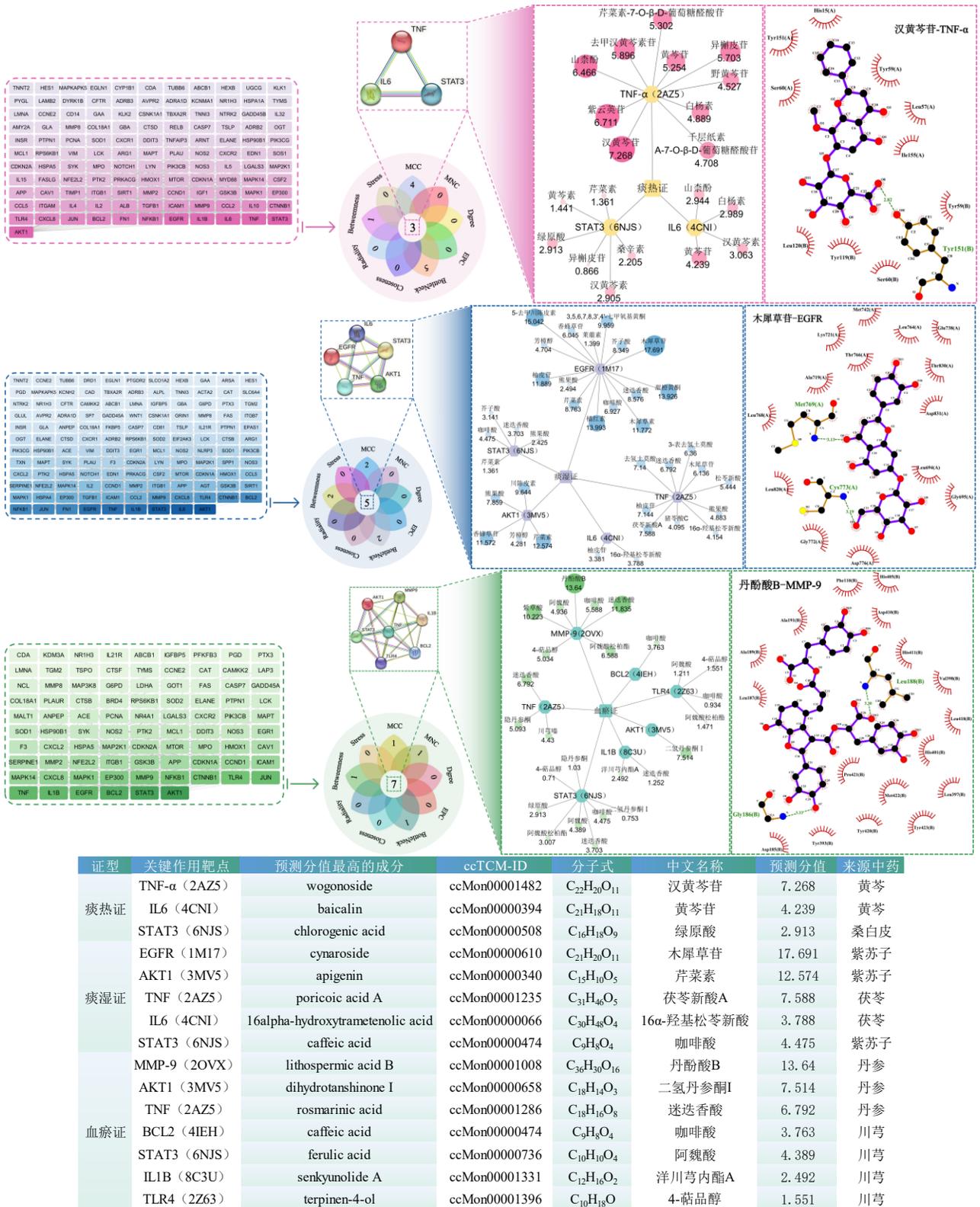
介素信号转导”“通过核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 标志性信号通路”等。血瘀证主要富集于“VEGFA-VEGFR2 信号传导”“缺氧反应因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 信号通路”“经典细胞凋亡途径”“通过 NF- κ B 的 TNF- α 标志性信号通路”等。综上,在通路分析层面,痰热证与急性炎症反应密切相关,痰湿证以巨噬细胞活化调控为特征,血瘀证则聚焦血管生成、缺氧应答及细胞凋亡。

2.3.4 核心中药治疗 AECOPD 的关键作用靶点 将 AECOPD 高频基础证核心中药的潜在作用靶点上传至 STRING 平台构建 PPI 网络,将结果导入 Cytoscape 软件,去除游离节点,综合应用 MCC、MNC、Degree、EPC、BottleNeck、Closeness、Radiality、Betweenness 和 Stress 9 种拓扑算法进行筛选,对各算法前 15 位靶点取交集,确定为核心中药治疗 AECOPD 的关键作用靶点。结果显示,痰热证核心中药的关键作用靶点为 TNF、信号转导-转录活化因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL6); 痰湿证核心中药的关键作用靶点为 TNF、STAT3、IL6、蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1) 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR); 血瘀证核心中药的关键作用靶点为 TNF、STAT3、AKT1、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL2)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL1B)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9), 见图 12。

2.3.5 分子对接验证与可视化 采用靶点溯源策略,将关键作用靶点与其对应的中药成分进行分子对接。“关键作用靶点-潜在药效成分”预测分值网络见图 13,图中颜色深浅和节点大小与预测分值成正比。如图所示,痰热证各靶点预测分值最高的成分为汉黄芩苷、黄芩苷和绿原酸,其中 TNF- α 与汉黄芩苷结合作用最好。痰湿证各靶点预测分值最高的成分为木犀草苷、芹菜素、茯苓新酸 A、咖啡酸和 16 α -羟基松苓新酸,其中 EGFR 与木犀草苷结合作用最好。血瘀证各靶点预测分值最高的成分为丹酚酸 B、二氢丹参酮I、迷迭香酸、阿魏酸、咖啡酸、洋川芎内酯 A 和 4-萘品醇,其中 MMP-9 与丹酚酸 B 结合作用最好,见图 13。

2.3.6 分子动力学模拟结果 对汉黄芩苷-TNF- α 、木犀草苷-EGFR 和丹酚酸 B-MMP-9 进行分子动力学分析,通过以下指标评估复合物稳定性(图 14): ①RMSD 衡量整体构象稳定性,反映蛋白构象与初始状态的偏差。3 组 RMSD 曲线波动范围均未超过 0.4 nm,且稳定在 0.2 nm 附近,表明构象高度稳定。②RMSF 量化氨基酸残基的柔性和运动性,反映局部结构动态。3 组 RMSF 曲线波动稳定在 0.6 nm 以内,结合区域未出现大幅波动,提示配体-蛋白相互作用的关键区域结构刚性强,利于维持结合稳定性。③Rg 衡量蛋白整体紧凑性,反映构象是否展开或解折叠。3 组 Rg 曲线分别稳定在 1.95、1.95 和 1.50 nm 左右,未发生明显膨胀或收缩,表明复合物构象紧凑性一致,折叠状态稳定。④氢键是分子间相互作用的核心驱动力,氢键稳定则结构稳定。3 组氢键数量依次维持在 1~2、2~4 和 5~7 个,丹酚酸 B 因极性基团更丰富,与 MMP-9 形成的氢键网络更密集,结合更牢固。⑤ SASA 反映蛋白表面的溶剂暴露程度,间接体现疏水核心的埋藏状态。3 组 SASA 值分别在 140、145 和 90 nm² 左右波动,且全程平稳,说明疏水核心未暴露,构象折叠状态稳定。

自由能景观图用于描述复合物在动力学模拟中构象与能量的关联特征,见图 15。图中低能区域(蓝、紫色)对应热力学最稳定的构象簇,高能区域(红、黄色)代表构象稳定性差。3 组复合物的 FEL 均形成单一、集中的低能构象簇,从构象动态层面验证了复合物的结构稳定性。在复合物构象收敛后,采用 MM/GBSA 方法计算配体-蛋白的平均结合自由能,分别为-29.46、-40.09 和-46.54 kcal/mol (1 kcal=4.2 kJ),说明丹酚酸 B-MMP-9、木犀草苷-EGFR 的结合亲和力很强,汉黄芩苷-TNF- α 的结合亲和力较强,与分子对接结果一致。能量贡献方面,汉黄芩苷与 TNF- α 蛋白 A 链的 TYR-59(-3.84 kcal/mol) 和 LEU-120 (-2.44 kcal/mol) 形成了很好的结合,通过范德华力显著促进结合。木犀草苷与 EGFR 蛋白中的 ASP-831 (-6.03 kcal/mol) 形成了很好的结合,推测静电作用为主要驱动。丹酚酸 B 与 MMP-9 蛋白中的 MET-442 (-4.12 kcal/mol)、GLN-402 (-3.20 kcal/mol)、TYR-423 (-2.78 kcal/mol) 和 ALA-189 (-2.64 kcal/mol) 构成结合界面,形成多作用力协同的稳定结合模式。本研究基于基础证的核心中药及其药效成分和核心靶点等



A-痰热证; B-痰湿证; C-血瘀证; D-部分药效成分信息; 图中包含潜在作用靶点网格布局图(按 degree 排序)、花瓣韦恩图、关键作用靶点 PPI 网络、“关键作用靶点-潜在药效成分”预测分值网络和分子对接 2D 图 5 部分。

A-phlegm-heat syndrome; B-phlegm-dampness syndrome; C-blood stasis syndrome; D-information on some pharmacodynamic components; figure includes five parts: a grid layout diagram of potential action targets (sorted by degree), a petal Venn diagram, a key action targets PPI network, a prediction score network of “key action targets-potential pharmacodynamic components”, and a 2D diagram of molecular docking.

图 13 高频基础证核心中药治疗 AECOPD 的关键作用靶点和药效成分筛选图

Fig. 13 Screening diagram of key targets and pharmacodynamic components of core TCMs for high-frequency basic syndromes in treatment of AECOPD

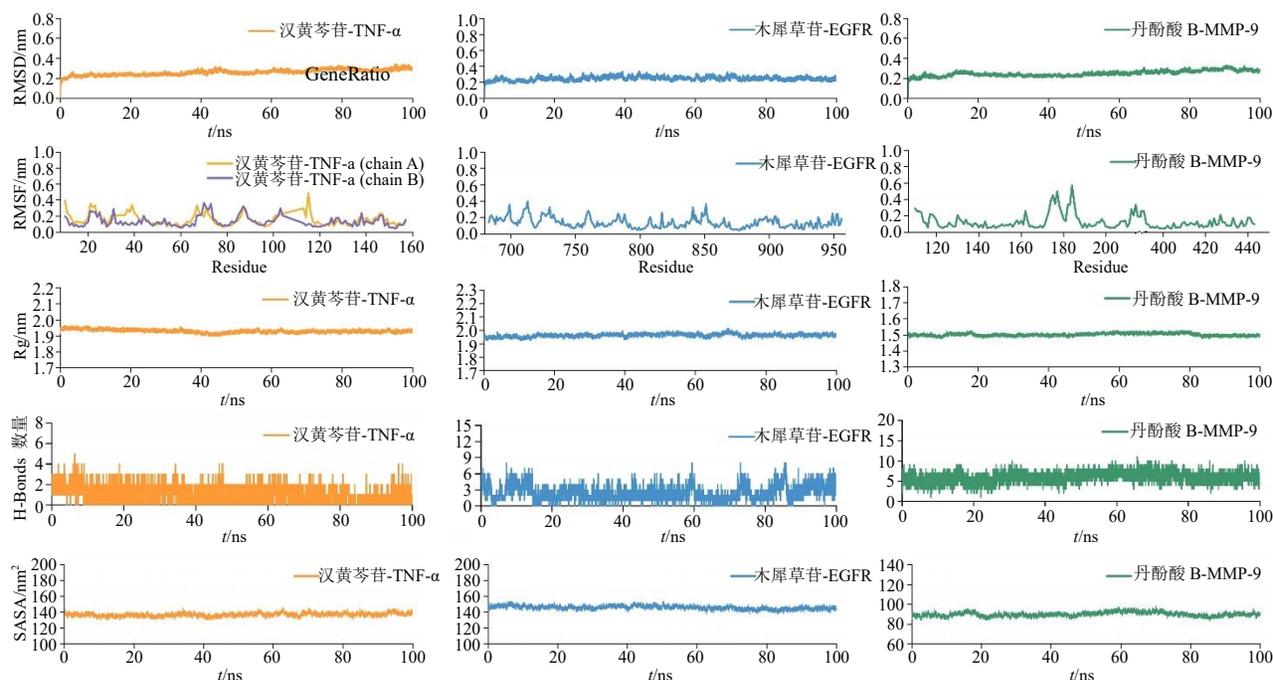


图 14 分子动力学稳定性相关指标

Fig. 14 Molecular dynamics stability related indicators

结论总结见表 6。

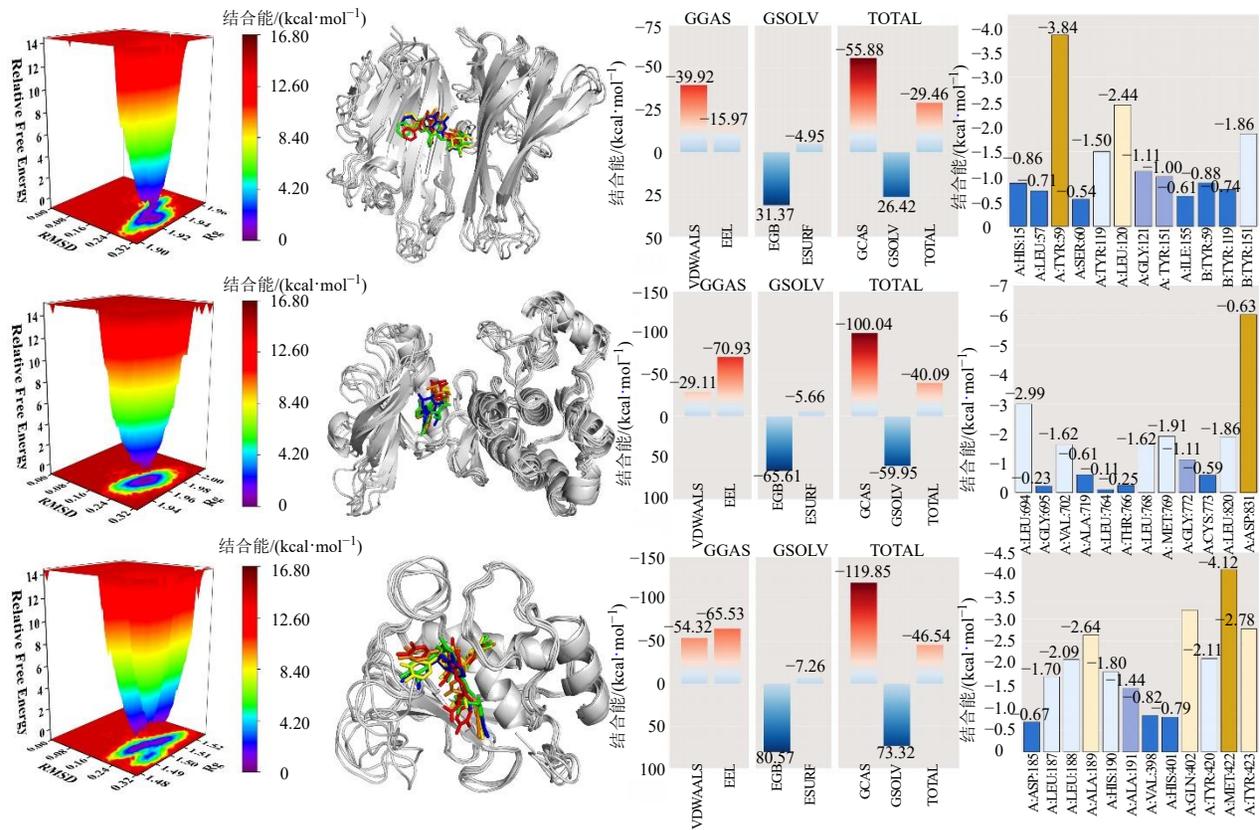
3 讨论

中医证候标准化研究是学科规范化建设的基础，当前证候命名存在术语混用、表述随意、关键词不规范等问题，制约了中医药的传承与发展^[13]。复合证候具有病位层次、病势演变等多维特征，以及各要素间复杂关联的高阶属性，现有的证素研究亦存在组合模式随机性的局限，而基础证能有效平衡降维需求与证素组合的不确定性，并可解决复合证候的交叉重叠问题，通过分析基本病机单元更能直观地揭示疾病机制^[5]。AECOPD 多属中医学的“喘证”“肺胀”等范畴，其病理机制复杂且未完全阐明。1 项临床研究显示，COPD 的经验性辨证分型可达 269 种，经规范化处理后仍有 155 种^[14]，这一现象凸显了复合证候分类体系的不足。对于此类辨证难点病症，可通过研究基础证得到解决。目前，有关中医证候的数据挖掘、诊疗规范、临床试验、演变规律和生物学基础研究仍以复合证候为主^[5,15-18]，而针对基础证的上述研究较少。基于此，本研究运用数据挖掘、生物信息学、网络药理学和分子动力学方法初步探索了 AECOPD 在不同基础证下的用药规律和分子调控机制，以期揭示其多组分、多靶点、多途径的复杂作用差异，并指导后续的临床实践和新药研发。

3.1 高频基础证-中药-剂量规律

本研究从 5.6 万余篇文献中筛选出 1 306 篇涉及证型的 AECOPD 临床试验，通过频次统计和关联规则分析，识别出痰热证、痰湿证和血瘀证为临床研究中的高频基础证。这一结果既体现了当前试验设计者对“实证”的重点关注，亦符合病机认识。AECOPD 病机在于本虚标实，《灵枢·胀论》述：“肺胀者，虚满而喘咳……”，此为肺胀病名的最早记载。汉代张仲景在《痰饮咳嗽病脉证并治》中论述：“咳逆倚息，短气不得卧，其形如肿”，说明咳喘、虚满是肺胀急性加重的典型表现。元代朱丹溪《丹溪心法》指出：“肺胀而嗽，或左或右，不得眠，此痰夹瘀血碍气而病”，明确提出肺胀与瘀血相关，痰瘀相夹为患。历代医家对肺胀的辨证论治不断深化与发展，国医大师晁恩祥认为该病以肺肾两虚为本，致使痰瘀内蕴，机体抗邪能力衰退^[19]。王至婉等^[20]通过文献分析表明，痰（瘀）热壅肺证最为常见。王迪琼等^[21]在 101 例 AECOPD 住院患者中发现，痰浊阻肺证、痰瘀阻肺证和痰热壅肺证为主要证型。可见，痰、热、瘀、虚是 AECOPD 发病过程中的关键病机。值得注意的是，血瘀不仅是核心病理环节，亦是常见伴随证候，常相兼形成痰瘀阻肺、痰热瘀肺和气虚血瘀等证型。

痰热证者常因外邪入里化热，痰郁化热，交阻



A-汉黄芩苷-TNF- α ; B-木犀草苷-EGFR; C-丹酚酸 B-MMP-9; 结构对比图中红、绿、蓝、黄、橙色小分子分别对应 0、25、50、75、100 ns 5 个时刻; VDWAALS、EEL、EGB、ESURF、GGAS、GSOLV、TOTAL 分别代表范德华相互作用能、静电相互作用能、极性溶剂化能、非极性溶剂化能、气相分子力学能、总溶剂化能和平均结合自由能。

A-wogonoside-TNF- α ; B-luteoloside-EGFR; C-salvianolic acid B-MMP-9; in the structural comparison diagrams, the small molecules colored red, green, blue, yellow, and orange correspond to their conformations at 0, 25, 50, 75, and 100 ns, respectively; VDWAALS, EEL, EGB, ESURF, GGAS, GSOLV, and TOTAL represent the van der Waals interaction energy, electrostatic interaction energy, polar solvation energy, non-polar solvation energy, gas-phase molecular mechanics energy, total solvation energy, and average binding free energy, respectively.

图 15 3 种复合物的自由能、结构对比和能量分解贡献图

Fig. 15 Free energy, structural comparison, and energy decomposition contribution diagrams of three complexes

表 6 基于基础证的核心中药治疗 AECOPD 的药效成分和核心靶点总结

Table 6 Summary of pharmacodynamic components and core targets of core TCMs in treatment of AECOPD based on basic syndromes

| 基础证 | 核心中药 | 功能环节 | 细胞组分定位 | 关键作用靶点 | 预测分值最高的成分 |
|-----|----------------------|----------------|------------|--|--|
| 痰热证 | 黄芩、瓜蒌、桑白皮、浙贝母、苦杏仁 | 细胞运动调控、炎症信号转导 | 内吞囊泡、受体复合物 | TNF- α 、STAT3、IL6 | 汉黄芩苷、黄芩苷、绿原酸 |
| 痰湿证 | 半夏、陈皮、茯苓、紫苏子、莱菔子、白芥子 | 细胞运动调控、代谢应激反应 | 细胞-基质黏附结构 | EGFR、TNF- α 、STAT3、IL6、AKT1 | 木犀草苷、咖啡酸、芹菜素、茯苓新酸 A、16 α -羟基松苓新酸 |
| 血瘀证 | 川芎、丹参、桃仁 | 血管生成、缺氧应答、细胞凋亡 | 细胞-基质黏附结构 | MMP-9、BCL2、IL1B、TLR4、TNF- α 、STAT3、AKT1 | 丹酚酸 B、二氢丹参酮 I、迷迭香酸、阿魏酸、咖啡酸、4-萜品醇、洋川芎内酯 A |

气道，壅塞于肺，出现发热、咳嗽、咳大量黄痰、喘息、胸闷等痰热症状，临床常用桑白皮汤、清金化痰汤等治疗，正所谓“诸气愤郁，皆属于肺”，肺气郁则成热，热盛则生痰，治当清热化痰、宣肺平

喘。桑白皮汤载于《景岳全书》，主治“肺气有余、火炎痰盛作喘”，清金化痰汤以黄芩为君药，长于清泄肺火及上焦实热，用于痰浊不化、蕴而化热的肺系病症。研究表明，桑白皮汤和清金化痰汤治疗

AECOPD 疗效较好,能够有效改善患者临床症状、肺功能、血气和炎症指标^[22-23]。中药配伍方面,桑白皮-黄芩-浙贝母-黄芩-桑白皮-黄芩-苦杏仁组合多见。核心中药包括黄芩、桑白皮、浙贝母、瓜蒌和苦杏仁 5 味药,实则为 2 方剂中的核心配伍。黄芩味苦、性寒,能清热燥湿、泻火解毒,尤善清上焦肺火,桑白皮甘寒入肺,清热泄肺平喘兼利水消肿,浙贝母化痰散结,瓜蒌宽胸涤痰,苦杏仁肃降肺气而止咳平喘,诸药协同共奏清热化痰、宣肺平喘之效。在剂量分布上,不同药物反映了其药理特性、安全性考量、临床需求与传统用法等多重因素。瓜蒌、桑白皮、浙贝母因药性平和且无毒,故剂量偏大,临床用量灵活,常用剂量 10~15 g。苦杏仁因含苦杏仁苷须严格限量, IQR 等于 0,临床用量共识性强,常用剂量 10 g。黄芩药性苦寒,过量易损脾胃阳气,常规剂量集中于 10 g,热毒或湿热重症者可酌情增量使用,故呈现高偏度(2.83)和高峰度(16.75)分布。药理学研究表明,黄芩中的黄酮类化合物(如黄芩苷和黄芩素)能显著抑制 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的表达,发挥抗炎作用^[24]。桑白皮中的黄酮类、香豆素类及萜类化合物可通过 NF- κ B 信号通路发挥抗炎效应^[25]。浙贝母的主要活性成分生物碱类可有效抑制 TNF- α 诱导的黏蛋白 5AC (Mucin 5AC, MUC5AC) 的生成及基因表达^[26]。三萜类成分是瓜蒌抗炎的物质基础,可通过抑制补体过度激活减轻炎症反应^[27]。苦杏仁中的杏仁苷具有多种生物活性,包括抗炎、抗氧化和止咳平喘作用^[28]。

痰既是病理产物,又是致病因素,易阻滞气机,致运化失司,水湿停聚。每遇外邪引动,痰随气升,阻遏气道,致肺气宣降失常。痰湿证者常见胸闷气喘,痰多口黏,喉中痰鸣,治宜燥湿化痰、宣肺理气为主,常用二陈汤、三子养亲汤和苏子降气汤等治疗。二陈汤以半夏、陈皮为君,燥湿理气、渗湿健脾,《医方集解》称“治痰通用二陈”,该方为治痰的基础方。三子养亲汤取紫苏子、白芥子、莱菔子相须为用,温肺化痰、降气消食,主治痰壅气逆食滞证。苏子降气汤出自《太平惠民和剂局方》,以紫苏子配伍前胡、厚朴,佐以肉桂引火归元,主治上盛下虚、痰涎壅盛之咳喘。临床研究表明,二陈汤合三子养亲汤、苏子降气汤治疗 AECOPD 患者,能提高临床疗效,改善肺功能,且安全性较好^[29-30]。中药配伍方面,甘草-半夏、茯苓-半夏、陈皮-半夏

组合多见。核心中药包括半夏、陈皮、茯苓、紫苏子、莱菔子和白芥子 6 味药,为上述方剂中的重要组成部分。半夏燥湿化痰,陈皮理气健脾,茯苓甘淡渗湿,紫苏子降气止咳,莱菔子消食导滞,白芥子温肺豁痰,诸药配伍体现了“治痰先理气”和“脾为生痰之源”的中医理论,构成调理气机、化解痰浊的核心药组。在用量方面,茯苓药性平和、安全无毒,故剂量偏大,常用剂量 15 g。陈皮的偏度(0.5)和峰度(-0.21)均接近 0,且 IQR 较小,表明用量分布平缓、极端值少、规范可控,常规剂量以 10 g 为基准,适用于大多数痰湿证。半夏具小毒,紫苏子辛散滑利,白芥子辛温走窜,莱菔子量大易耗气,4 味中药的 IQR 均小于 3,用量集中在 10 g 左右。相较于痰热证,痰湿证核心中药的用量平稳,极端值少见,体现了“缓治”的原则,符合“湿邪黏滞、病势缓和”的病机特点。药理学研究方面,半夏可通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)激活和减少 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子,减少杯状细胞增生及 MUC5AC 分泌,从而改善 COPD 黏液高分泌^[31]。陈皮主要成分为挥发油和黄酮类化合物,其中挥发油如右旋柠檬烯、 α -吡喃酮和芳酮与化痰作用密切相关^[32],而川陈皮素可通过抑制 NO 产生及调控诱导一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,有效抑制炎症^[33]。茯苓的抗炎作用源于其三萜及多糖类成分,在不同动物模型的急、慢性炎症中表现出抗炎效果^[34]。三子养亲汤成方在镇咳、平喘、祛痰等方面的药理作用已得到较多研究证实,被广泛用于各类呼吸系统疾病^[35]。

瘀是 AECOPD 重要病理因素之一。肺朝百脉,主治节,司呼吸,主一身之气,助宗气贯心行血,对人体血液运行起调控作用。素有劳嗽之人,肺主治节功能失常,助心行血之力减弱;或内有久郁之痰,复感外邪,肺气壅塞;或邪热入血,煎灼血液,皆可导致血行不畅,壅滞成瘀^[36]。血瘀证在 AECOPD 中常作为兼证存在,患者多有面色紫暗,口唇青紫、爪甲紫暗、舌质黯、脉涩等症,治宜活血化瘀、泻肺平喘为主^[8]。高频方剂中未出现活血化瘀类方剂,高频药物中也并非以活血化瘀药物为主,以上结果符合血瘀证常作为兼证的特点。中药配伍方面,红花-甘草-桃仁、川芎-红花-桃仁、赤芍-红花-桃仁、赤芍-川芎-桃仁、当归-桃仁-川芎的组合多见。核心中药包括川芎、丹参和桃仁 3 味药,为治疗 AECOPD

血瘀兼证的常用加味药物。丹参味苦微寒，功擅活血化瘀，为血中之静品，川芎辛散温通，具活血行气、祛风止痛之效，《本草汇言》誉其“中开郁结，血中气药”，乃血中之动品，桃仁性味苦甘平，既能破血行瘀，又可润肠通便。三者配伍，寒温相济，动静相宜，气血同调，适用于治疗瘀血阻滞、气滞血瘀等病证。在用量方面，桃仁与苦杏仁类似，均含有苦杏仁苷，IQR 仅为 2，临床用量调整空间小，常用剂量 10 g。川芎辛温走窜，为“血中之气药”，过量使用可耗气伤阴，常用剂量 10~15 g。丹参虽同样活血化瘀，但属“血中之静品”，祛瘀不伤正气，清热而不甚寒凉，药性相对温和平稳。其用量特征与陈皮相似，呈现低偏度（0.92）和低峰度（0.32）特点，但因 IQR 较大，表明临床存在分级用药，且安全可控，常用剂量 10~20 g。药理学研究表明，丹参的主要化学成分包括脂溶性二萜醌类化合物（如丹参酮类）和水溶性酚酸类化合物（如丹酚酸）^[37]。丹参酮II_A能有效改善 AECOPD 患者的血液高凝状态和机体炎症状态^[38]，丹参多酚酸可降低患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1（soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1，sTREM-1）与转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）水平，并改善肺功能^[39]。川芎中的川芎嗪可通过抑制平滑肌增殖迁移、抗血小板聚集、抗氧化应激、下调炎症及黏附因子、保护内皮细胞等多重途径抑制血管重塑，对伴有肺动脉高压的患者具有显著治疗价值^[40]。桃仁能够下调 α-平滑肌肌动蛋白的表达，抑制气道平滑肌的增厚及胶原沉积，从而减缓气道重塑^[41]。

3.2 高频基础证下的中药调控机制

疾病进程中特定的生物学变化是证候形成的客观基础，深入研究不同基础证的关键分子特征，阐明核心组方的配伍原理及其作用机制，既能揭示中医整体观与辨证论治理论的物质基础，又能为中医临床实践的科学验证和疗效优化提供核心支撑，进而推动传统医学与现代生命科学的深度融合。本研究通过多种算法筛选出 AECOPD 高频基础证的关键作用靶点。痰热证的 TNF-α、STAT3、IL6 普遍存在于 3 种证型中，靶点少而集中于炎症反应，是 AECOPD 痰、热、瘀的基本病理变化。TNF-α 与 IL6 作为促炎细胞因子的核心驱动因子，直接驱动免疫细胞浸润与组织损伤^[42]，STAT3 作为其共同下游效应器，介导炎症反应持续放大^[43]。此外，痰热证中 TNF-α 与汉黄芩苷结合作用最好。体外研究表明，

汉黄芩苷能显著抑制炎症网络激活过程中的 TNF-α、iNOS 及其催化产物 NO 的生成，且与黄芩苷联用时呈协同作用^[44]。

相较于痰热证，痰湿证的关键靶点增加了 AKT1 和 EGFR。EGFR 作为酪氨酸激酶受体，是调控黏液分泌的重要靶点，其激活可触发磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）等多条下游通路，诱导杯状细胞化生，促进 MUC5AC 表达与分泌，导致气道黏液积聚^[45]。EGFR 还可促进气道平滑肌细胞增殖、表型转化及细胞外基质沉积，在气道重塑中发挥关键作用，其功能更可被氧化应激进一步放大^[46]。痰湿证的核心在于“水液代谢失常”，因肺、脾、肾 3 脏气化失司致水湿停聚，这一病理产物具有“壅滞、黏稠、胶结、秽浊”等特点。在肺部既表现为痰多质黏、咳吐难出、舌体胖大、舌苔白腻等“有形之痰”特征，亦表现为平滑肌细胞增殖、细胞外基质沉积等“无形之痰”征象。可见，EGFR 介导的气道黏液积聚和气道重塑过程，与中医“痰”“湿”理论具有深刻的内在联系。药效成分方面，紫苏子中的木犀草苷与 EGFR 结合作用最好，其次还包括陈皮中的 5-去甲川陈皮素、橘皮素和甜橙黄酮等。既往研究发现，木犀草苷是针对 EGFR L858R 的潜在抑制剂，具有稳定的结合能力和良好的结构兼容性^[47]。鸡血藤醋酸乙酯提取物中的黄酮类化合物可显著抑制 EGFR 活性，木犀草苷作为其中主要成分之一，可能发挥重要作用，但还需单体实验进一步验证^[48]。柑橘橘皮素可抑制 EGFR 的过表达，通过 PI3K/Akt、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等信号通路发挥抗炎作用，该调节作用在蛋白水平已得到证实^[49]。

血瘀证的关键靶点增加了 IL1B、TLR4、BCL2 和 MMP-9。TLR4 与 IL1B 在炎症反应中发挥关键作用，TLR4 激活可诱导巨噬细胞向 M1 型极化，促使其分泌 IL1B、TNF-α 等炎症因子，进而加剧 COPD 的炎症反应^[50]。同时，TLR4 在 COPD 肺动脉平滑肌中表达增加，通过促进内皮细胞损伤、血管平滑肌细胞增殖迁移和基质重塑等机制介导肺血管重塑^[51]。Bcl-2 是 Bcl-2 家族的原型抗凋亡蛋白，主要功能在于抑制细胞凋亡，尤其是线粒体凋亡途径。Bcl-2 可通过抑制上皮细胞凋亡，致使异常

细胞积累,从而导致气道重塑^[52]。此外, Bcl-2 还与气道炎症中免疫细胞的存活相关, 较高的 Bcl-2 表达可能延缓肺部炎症的消退^[53]。MMP-9 是一种锌依赖性内肽酶, 主要功能为降解明胶、胶原等细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分。正常情况下, ECM 降解是组织修复与重塑的必要环节, 但过度的 MMP-9 活性可能导致 ECM 成分异常沉积或破坏, 进而引发气道壁增厚、纤维化及结构改变^[54]。同时, MMP-9 水平在 AECOPD 患者血浆中明显升高, 且与病情严重程度相关, 具有一定的诊断价值^[55]。上述机制与中医中的“瘀阻肺络, 气机壅滞”“瘀血不去, 新血不生”“微型癥瘕”“热壅血瘀”等病机理论高度契合。药效成分方面, 丹参中的丹酚酸 B 与 MMP-9 结合作用最好, 其次还包括迷迭香酸和紫草酸等丹参酚酸类成分。丹酚酸 B 是丹参水溶性有效成分中含量最高的物质, 具有显著的抗炎、抗氧化和抗纤维化作用, 对 MMP-9 表达与活性的调控已被广泛证实。体外研究表明^[56], 在 TNF- α 诱导的人冠状动脉内皮细胞中, 丹酚酸 B 能够剂量相关性地抑制 MMP-9 活性和表达。姜宝红等^[57]研究发现, 丹酚酸 B 是 MMP-9 的竞争性抑制剂, 可竞争性结合其催化结构域, 特异性抑制该酶活性, 从而减轻心肌梗死后的细胞外基质降解、心室重构和心功能恶化。目前有关这方面的研究主要集中在心脑血管系统, 在呼吸领域相对匮乏, 针对丹酚酸 B 与 MMP-9 的机制组合在呼吸疾病中的研究值得进一步探索。

4 结论

本研究综合运用数据挖掘、生物信息学、网络药理学和分子动力学方法, 系统揭示了 AECOPD 痰热证、痰湿证和血瘀证 3 种基础证的用药规律及其分子调控机制。从基础证视角构建“证候-中药成分-靶点”关联网络, 阐明不同证型下核心中药的调控差异, 从分子层面解析“同病异治”的科学内涵。通过对中药-剂量规律的深入挖掘, 为临床精准用药提供了重要依据。同时, 筛选出的汉黄芩苷、木犀草苷、丹酚酸 B 等关键药效成分可为中药新药研发提供线索。本研究实现了从宏观辨证到微观机制的系统解析, 为中医证候表型的生物学基础做了初步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and

nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: Time for its revision [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(11): 1317-1325.

- [2] 蔡柏蔷, 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017(14): 1041-1057.
- [3] 世界中医药学会联合会内科专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南 (2022 版) [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(10): 1117-1128.
- [4] 冯贞贞, 谢洋, 春柳, 等. 基于关联规则结合隐结构模型的慢性阻塞性肺疾病稳定期文献的基础证候特征研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(2): 552-559.
- [5] 伊明洋, 赵正阳, 王至婉. 基本证候视角下的证候演变规律研究概述 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(9): 4870-4872.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 4-402.
- [7] 中医临床诊疗术语: 证候部分 [S]. 1997: 1-36.
- [8] 李建生, 李素云, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南 (2011 版) [J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 80-84.
- [9] 朱文锋. 证素辨证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 163-228.
- [10] Cramér. *Mathematical Methods of Statistics* [M]. Princeton University Press, 1946: 450.
- [11] Yang D Q, Zhu Z, Yao Q, et al. ccTCM: A quantitative component and compound platform for promoting the research of traditional Chinese medicine [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21: 5807-5817.
- [12] 张树科, 靳彦召, 王琪, 等. 一种基于深度学习的配体化合物快速预筛选模型: 中国, 202110697840.8 [P]. 2021-09-14.
- [13] 于东林, 胡镜清. 中医证候命名研究存在的问题及对策 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3098-3100.
- [14] 于丽丽, 王天芳, 徐雯洁, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期证候及证候要素分布特点的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(10): 699-702.
- [15] 刘笑慈, 王耀献, 刘玉宁. 基本证候与复合证候: 慢性疾病中医临床研究方法的探索 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(5): 437-438.
- [16] 春柳, 谢洋, 赵虎雷, 等. 基于文献的中医证候诊断规范研制现状分析 [J]. 中医杂志, 2021, 62(2): 169-172.
- [17] 王婷, 饶玲, 梁锦荣, 等. 从“表型-证候-中药”关联网络探索哮喘气道重塑不同证候表型下的药物表型组学特征及机制 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1292-1309.
- [18] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [19] 韩彦, 张燕, 蓝嘉欣, 等. 国医大师晁恩祥教授序贯治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸衰竭临证经验 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(5): 905-908.

- [20] 王至婉, 李建生, 王明航, 等. 基于文献的慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候要素分布规律的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2008(4):325-327.
- [21] 王迪琼, 钟先鸿, 张新静, 等. 慢性阻塞性肺疾病加重期中证型分布及血清标志物的预测效用研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(9): 1822-1826.
- [22] 章洁, 周翔, 谢轶群, 等. 桑白皮汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(3): 53-56.
- [23] Du X Q, Chen Y, Zhang R D, *et al.* Effects of *Qingjin Huatan* decoction on pulmonary function and inflammatory mediators in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1466677.
- [24] Albadrani G M, Altyar A E, Kensara O A, *et al.* Lycopene alleviates 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity by modulating PPAR- γ , Nrf2/HO-1, and NF- κ B/TNF- α /IL-6 signals [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2423843.
- [25] Wang Y M, Ai Q, Gu M L, *et al.* Comprehensive overview of different medicinal parts from *Morus alba* L.: Chemical compositions and pharmacological activities [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1364948.
- [26] Kim E J, Yoon Y P, Woo K W, *et al.* Verticine, ebeiedine and suchengbeisine isolated from the bulbs of *Fritillaria thunbergii* Miq. inhibited the gene expression and production of MUC5AC mucin from human airway epithelial cells [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(2): 95-104.
- [27] Yang S Y, Guo L F, Liu Y, *et al.* Trichosanates A—G and cucurbitacins W—Y, anticomplement monoterpenoids and cucurbitane-type triterpenoids from the pericarps of *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 139: 106710.
- [28] Wei Y M, Li Y N, Wang S G, *et al.* Phytochemistry and pharmacology of *Armeniaca Semen Amarum*: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116265.
- [29] 郑文江, 彭紫荆, 洪榆, 等. 苏子降气汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(12): 1534-1541.
- [30] 杨江, 王明航, 林晓红, 等. 二陈汤合三子养亲汤联合西医规范治疗 AECOPD 疗效系统评价与 Meta 分析 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3669-3673.
- [31] Du W, Su J Y, Ye D, *et al.* *Pinellia ternata* attenuates mucus secretion and airway inflammation after inhaled corticosteroid withdrawal in COPD rats [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(5): 1027-1041.
- [32] 许姗姗, 许浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 35-44.
- [33] 郭珊珊. 多甲氧基黄酮的抗炎活性及相关分子机制研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2012.
- [34] 叶青, 刘东升, 王兰霞, 等. 茯苓化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 75-79.
- [35] 付海晶, 曲妮妮, 赵宸. 三子养亲汤治疗呼吸系统疾病的研究概述 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(1): 182-185.
- [36] 黄丽娜, 汪伟, 高峰. 基于痰瘀相关理论探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重的高凝状态 [J]. 中医杂志, 2021, 62(22): 1940-1943.
- [37] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- [38] 沈魏. 丹参酮IIA 磺酸钠注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的改善效果 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(12): 149-153.
- [39] 卢一, 杨达性, 刘婷, 等. 丹参多酚酸盐辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期老年患者外周血 sTREM-1 与 TGF- β 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18): 4461-4464.
- [40] 杨敏, 李慧, 朱博文, 等. 川芎嗪抑制血管重塑的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 379-383.
- [41] 李玲玲, 王晓尧, 王季俊, 等. 桃仁止咳平喘药效及作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(4): 46-51.
- [42] 张文斌, 向道康, 高鲁方, 等. 血清促炎因子与老年体外循环心脏瓣膜置换患者术后心肌再灌注损伤的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(13): 3080-3084.
- [43] Mori T, Miyamoto T, Yoshida H, *et al.* IL-1 β and TNF α -initiated IL-6-STAT3 pathway is critical in mediating inflammatory cytokines and RANKL expression in inflammatory arthritis [J]. *Int Immunol*, 2011, 23(11): 701-712.
- [44] 朱正文, 蒋晴, 罗煜, 等. 基于中效方程的黄芩苷与汉黄芩苷调控 NF- κ B 信号通路的协同作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 84-91.
- [45] [45] 魏雨濛, 马锦地. 调控 EGFR 改善气道黏液高分泌机制及中药研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(10): 2519-2525.
- [46] Kume H, Yamada R, Sato Y, *et al.* Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(1): 142.
- [47] Maiti P, Nand M, Joshi T, *et al.* Identification of luteolin-7-glucoside and epicatechin gallate from *Vernonia cinerea*, as novel EGFR L858R kinase inhibitors against lung cancer: Docking and simulation-based study [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(14): 5048-5057.
- [48] 王冬梅, 林森森, 郑司浩, 等. UPLC-Q-TOF-MS 分析鸡血藤乙酸乙酯提取物中抑制表皮生长因子受体活性成分 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(1): 58-62.
- [49] 吕硕. 柑橘橘皮素抗炎活性: 网络药理学分析与实证 [D]. 重庆: 西南大学, 2021.

- [50] 刘倩, 杨姣, 石西南, 等. N-Ac-PGP 通过激活 TLR4 诱导巨噬细胞的 M1 极化并提高慢性阻塞性肺疾病炎症水平 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(11): 2060-2066.
- [51] 王鹏雁, 王昌明, 蒋明. TLR4 与 COPD 肺血管重塑相互关系的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 318-320.
- [52] Liu Y Q, Pu Y, Li D D, *et al.* Azithromycin ameliorates airway remodeling via inhibiting airway epithelium apoptosis [J]. *Life Sci*, 2017, 170: 1-8.
- [53] Tian B P, Xia L X, Bao Z Q, *et al.* Bcl-2 inhibitors reduce steroid-insensitive airway inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2): 418-430.
- [54] Hendrix A Y, Kheradmand F. The role of matrix metalloproteinases in development, repair, and destruction of the lungs [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 148: 1-29.
- [55] 翟梅, 薛华, 李锋. COPD 急性加重期患者血清基质金属蛋白酶-9、血管内皮生长因子水平变化及其诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(9): 1050-1053.
- [56] Ma L, Guan Y Q, Du Z D. Salvianolic acid B down-regulates matrix metalloproteinase-9 activity and expression in tumor necrosis factor- α -induced human coronary artery endothelial cells [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(19): 2658-2663.
- [57] Jiang B H, Chen J, Xu L L, *et al.* Salvianolic acid B functioned as a competitive inhibitor of matrix metalloproteinase-9 and efficiently prevented cardiac remodeling [J]. *BMC Pharmacol*, 2010, 10: 10.

[责任编辑 潘明佳]