

• 数据挖掘与循证医学 •

基于专利数据挖掘与转录组学的肌萎缩侧索硬化症中药复方精准治疗策略及机制预测

关 双, 王思村, 石峻力, 冷媛媛, 于亚南, 王 忠*, 刘 骏*

中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 基于专利数据挖掘与转录组学分析, 探索中药复方治疗肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 的配伍规律及精准治疗策略。**方法** 从中国专利数据库筛选 ALS 中药复方专利, 通过频次统计与关联分析挖掘核心药物及配伍规律; 利用中药系统药理学数据库 (traditional Chinese medicine systems pharmacology, TCMSP) 和中药高通量实验和参考数据库 (a high-throughput experiment and reference-guided database of TCM, HERB) 构建复方-靶点网络, 通过模块划分识别核心靶点模块; 基于转录组数据集, 采用非负矩阵分解 (non-negative matrix factorization, NMF) 对 ALS 患者进行转录组分型; 运用网络相似性分析 (Vertex/Edge Overlap, VEO 算法) 筛选各亚组优势复方, 结合重启随机游走 (random walk with restart, RWR) 和 SymMap 平台预测证候特征。**结果** 通过对中国专利数据库中 11 项治疗 ALS 的中药复方专利 (含 101 味中药) 进行配伍规律分析, 发现黄芪、茯苓、人参、淫羊藿和当归为高频核心药物。关联规则分析进一步揭示关键药对组合, 其中白术-淫羊藿、白术-茯苓的配伍关联性最强。基于 GSE16989 数据集的转录组 NMF 分析, ALS 患者被划分为 4 个亚组: 组 1 显著富集白细胞介素-17 (interleukin 17, IL-17) 信号通路; 组 2 未富集显著通路; 组 3 与组 4 共同富集病毒-细胞因子互作通路。通过 VEO 算法计算复方蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络与各亚组的相似性, 筛选出亚组特异性优势复方: 复方 11 匹配组 1; 复方 9 匹配组 2; 复方 8 匹配组 3、4。RWR 算法结合 SymMap 平台进行亚组证候分型。**结论** 研究揭示了 ALS 的潜在优势中药复方, 将转录组亚型与中医证候关联, 为 ALS “病证结合” 精准治疗提供科学依据。

关键词: 肌萎缩侧索硬化症; 中药复方; 专利挖掘; 转录组学; 精准治疗**中图分类号:** TP18; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)20-7461-11**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.20.017

Precision therapeutic strategies and mechanism prediction of traditional Chinese medicine compound prescriptions for amyotrophic lateral sclerosis based on patent data mining and transcriptomics

GUAN Shuang, WANG Sicun, SHI Yinli, LENG Yuanyuan, YU Yanan, WANG Zhong, LIU Jun

Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To explore the compatibility patterns and precision treatment strategies of traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using patent data mining and transcriptomic analysis. **Methods** TCM prescriptions patents for ALS were screened from the Chinese Patent Database. Frequency statistics and association analysis were applied to identify core herbs and compatibility patterns. The traditional Chinese medicine systems pharmacology (TCMSP) and a high-throughput experiment- and reference-guided database of TCM (HERB) databases were utilized to construct prescriptions-target networks, and module partitioning was employed to identify core target modules. ALS patients were classified into transcriptional subgroups via non-negative matrix factorization (NMF) based on the GSE16989 transcriptomic dataset. Vertex/Edge Overlap (VEO) algorithm was used to screen subgroups-specific optimal prescriptions, while restart random walk (RWR) and the SymMap platform

收稿日期: 2025-07-08**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (82474682); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09031059)**作者简介:** 关 双 (1993—), 女 (汉), 河北省邢台市, 博士后, 研究方向为中医证候机制研究。E-mail: shuangg46@163.com***通信作者:** 刘 骏 (1981—), 研究员, 博士生导师, 博士, 研究方向为中药临床药理。E-mail: franlj1104@aliyun.com

王 忠 (1967—), 研究员, 博士生导师, 博士, 研究方向为中药临床药理。E-mail: zhonw@sina.vip.com

were applied to predict syndrome characteristics. **Results** Analysis of 11 ALS TCM prescriptions patents (containing 101 herbs) revealed *Astragali Radix*, *Poria*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Epimedii Folium*, and *Angelicae Sinensis Radix* as high-frequency core herbs. Association rule mining identified key herb pairs, with *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Epimedii Folium* and *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Poria* showing the strongest compatibility correlations. NMF analysis classified ALS patients into four molecular subgroups: group 1 was significantly enriched in the interleukin-17 (IL-17) signaling pathway, group 2 showed no significant pathway enrichment; group 3 and group 4 were co-enriched in the viral protein-cytokine receptor interaction pathway. Subgroups-specific optimal prescriptions were identified via VEO similarity: prescriptions 11 for group 1, prescriptions 9 for group 2, and prescriptions 8 for group 3 and group 4. Syndrome stratification was performed using RWR and SymMap. **Conclusion** This study elucidates the precision treatment potential of TCM prescriptions for ALS by integrating transcriptomic subgroups with TCM syndrome characteristics, providing a scientific foundation for “disease-syndrome combination” therapy in ALS.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; traditional Chinese medicine prescriptions; patent mining; transcriptomics; precision treatment

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种无法治愈或有效治疗的毁灭性疾病, 其特征为大脑和脊髓中支配骨骼肌的皮质脊髓运动神经元和躯体运动神经元的选择性丧失, 导致痉挛、肌肉萎缩和瘫痪^[1-3]。大多数 ALS 病例表现为散发性, 病因不明, 但该病也可能由遗传因素引起, 如超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, *SOD1*)、DNA/RNA 结合蛋白 *TDP-43* (TAR DNA binding protein, 由 TARDBP 基因编码) 或肉瘤融合蛋白 (FUS RNA binding protein, *FUS*) 和 9 号染色体开放阅读框 72 (chromosome 9 open reading frame 72, *C9orf72*) 等基因的突变^[4-5]。除基因突变之外有许多因素与 ALS 发病有关, 目前批准使用的药物有利鲁唑、依达拉奉、右美沙芬和奎尼丁组合, 以及托夫生注射液 (Tofersen), 还有处于试验状态的他仑帕奈和吡仑帕奈、美金刚、雷沙吉兰、抗白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 受体单抗等^[6]。目前无有效的治疗方法, 仅有少量可能延缓疾病进展的药物以及基于症状管理的支持疗法。这些药物主要以控制症状和改善患者生活质量为主。

在中医古籍中并无 ALS 相关病名, 从症状特点上看, 其与中医痿证的症状具有高重合性, 故将其归为“痿证”范畴, 并基于痿证辨证论治。中药复方经过长期的临床实践验证展现出显著的治疗效果, 是临床经验的集中体现, 并且为现代新药开发提供了重要的方向^[7]。相关研究指出, 中药复方可通过作用于多个靶点和通路, 在多种生物学过程中发挥重要的调节作用^[8]。中药复方专利汇集了大量疗效显著的中药处方, 其用药规律、作用成分及机制还需深入研究。本研究通过对治疗 ALS 的中药复方专利配伍规律及作用机制进行

分析, 为中医药治疗 ALS 的精准治疗提供思路 and 依据。

1 资料与方法

1.1 数据收集与处理

1.1.1 数据来源 登录专利检索及分析系统 (<https://pss-system.cponline.cnipa.gov.cn/>), 进入高级检索板块, 设定范围为“中国”, 在“名称”项目中以 (“肌萎缩侧索硬化症” OR “渐冻症” OR “肌肉萎缩” OR “运动神经元病”) AND (“中药” OR “复方” OR “中药组合”) 为检索式进行检索。设置检索时间为 1998 年 6 月—2025 年 4 月。对初次检索结果进行归纳、合并去重、二次筛选后得到最终结果。

以“肌萎缩侧索硬化症”为关键词, 筛选条件为相关度得分 (relevance score) ≥ 5 ^[9], 从 Genecard 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 检索与 ALS 的相关基因。

1.1.2 纳入标准 名称中包括“肌萎缩侧索硬化症”“复方”“中药”“中药组合”; 名称中未明确说明治疗 ALS, 但其说明书中包括治疗 ALS 的描述, 如“一种中药冻干注射剂及其制备方法”; 中药复方有具体组成, 使用方式为口服, 汤剂、膏丸等剂型均可。

1.1.3 排除标准 专利为外用类、器械类专利; 含有化学药成分的专利; 药物组成重复的专利; 药物靶点缺失超过该专利药味的一半及以上。

1.1.4 数据规范及录入 参照《中国药典》^[10]、《中华本草》^[11]、《中药学》^[12]对录入中药进行规范化处理, 规范专利复方中的中药名称、性味归经等, 具体规范化标准如下: (1) 规范中药的俗称或简称, 如“皂刺”规范为“皂角刺”等; (2) 规范中药的产地名称, 如“广陈皮”规范为“陈皮”; (3) 省

略对药性无较大影响的炮制方法,如“麸炒枳壳”规范为“枳壳”;(4)保留对药性有较大影响的炮制方法,如“熟地黄”和“生地”。按照上述规范化标准,由 2 名研究人员独立录入相关数据并进行校对,2 次录入结果相异率<3%,对初次录入的差异结果交由第 3 名研究人员进行二次筛选并共同决定是否录入。

1.1.5 复方药物靶点网络构建 通过上述分析得出核心药物组进行网络药理学分析。在中药系统药理学数据库(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TCMSP)和中药高通量实验和参考数据库(a high-throughput experiment- and reference-guided database of TCM, HERB)中,以口服利用度(oral bioavailability, OB)≥0.30、药物相似度(drug likeness, DL)≥0.18 为阈值筛选,检索核心药物组成分信息及核心靶点。将靶点汇总后,导入蛋白质分析数据库,物种限制为“Homo sapiens”后对靶点进行标准化处理,建立药物-靶点网络。随后把复方药物蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络输入到模块药理学^[13]平台进行模块划分(molecular complex detection, MCODE)与核心模块识别(sum of inter-module weight, SW)。根据公式(1)计算模块间的 SW 值,构建复方药物 PPI 网络靶点功能模块网络地图,根据模块网络加权连接度选择核心模块。

$$SW(M_x, M_y) = \sum_{(i \in M_x, j \in M_y)} a_{ij} \quad (1)$$

M_x 和 M_y 表示由至少 1 条边连接的任意 2 个模块, i 和 j 分别是 M_x 和 M_y 中的基因, a_{ij} 是基因 i 和 j 之间的边权重

1.2 ALS 转录组分析

1.2.1 ALS 基因的挖掘 基于 GEO 数据库全基因组谱数据集分析首先从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取 ALS 患者的转录组谱(GSE16989)。基因表达谱基于 GPL1157 平台,包括 211 例 ALS 患者和 44 例健康人。

1.2.2 ALS 患者亚组分析 首先非负矩阵分解(non-negative matrix factorization, NMF)算法‘NMFConsensus’被用于发现具有默认参数的不同转录组亚型,考虑的聚类大小为 $k=2\sim7$ 。通过考虑共轭相关系数和剪影评分来确定 k 的最佳值(代表聚类的数量)。通过 t 分布-随机邻近嵌入(t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding, t-SNE)进行聚类结果可视化。使用 R 语言的 edgeR 包对每个 NMF 聚类(subgroup)与健康组进行差异表达分

析。调整后的 $P<0.05$ 且 $\log_2FC>1.5$ 的基因被认为是该聚类的亚型特异性基因(differential expression genes, DEGs)。使用 R 语言的“clusterprofiler”包对每个聚类的代表性基因进行功能注释,并使用基因本体论生物过程术语(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路进行功能富集分析。使用 Benjamini & Hochberg 校正方法对超几何测试的 P 值进行多重比较校正,选择校正后 $P<0.1$ 的结果为显著关联。

1.2.3 ALS 患者 PPI 网络构建 将每个的 NMF 聚类的特异性基因上传至 String 数据库中,选择物种“Homo Sapiens”,选取置信度(score>0.4)的 PPI 数据进行整合和评估,删除没有相互作用的靶点,再以 TSV 格式文本输出,最后通过 Cytoscape 3.10.2 软件对网络进行进一步的分析。

1.3 复方-转录组联合分析

1.3.1 网络相似性分析 Vertex/Edge Overlap (VEO)^[14]算法是通过计算 2 个网络间的点和边的重叠程度来衡量 2 个网络的相似度。如果 2 个网络间相同的点或边多,则表明这 2 个网络的相似度高;网络间相同的点或边少,则表明这 2 个网络的相似度低。采用公式(2)计算复方 PPI 网络/核心模块与每个亚组 ALS-PPI 网络的相似度。根据 VEO 系数筛选各亚组的优势复方。

$$\text{simVEO}(G, G') = 2 \times (|V \cap V'| + |E \cap E'|) / (|V| + |V'| + |E| + |E'|) \quad (2)$$

G 表示网络, V 表示网络节点, E 表示网络边;给定 2 个网络 $G=(V, E)$, $G'=(V', E')$, G 和 G' 中相同节点的个数为 $V \cap V'$, G 和 G' 中相同节点产生的相同边的个数为 $E \cap E'$

1.3.2 重启随机游走(random walk with restart, RWR) 首先,将每个亚组的 PPI 网络输入到在 Cytoscape 3.10.2 中,运行网络分析,利用综合度(degree)、最大团中心算法(maximal clique centrality, MCC)、最大邻域分量算法(maximum neighborhood component, MNC)3 种算法从网络中筛选每个 ALS 亚组的关键靶点。然后在 String 在线平台导入 DEGs 和复方核心模块靶点,得到“ALS-优势复方”PPI 网络作为背景网络。以每个亚组的关键靶点为种子节点。使用 RWR 对“ALS-优势复方”PPI 网络中的种子节点关联的优势复方药物靶点进行优先排序。

1.3.3 证候预测 使用 SymMap(<https://www.symmap.org/>)^[15]将筛选出的优势复方的中药与中医

证候进行了相关性分析，并使用词云图对证候频次可视化。

2 结果

2.1 专利复方挖掘

通过在专利检索及分析平台的检索，共获得 18 项专利；根据纳排标准，最终纳入申请和公开于 2003—2024 年的 11 项复方专利，见表 1。经过标准化，11 项复方专利共含中药 101 味，中药频次

统计分析（图 1）显示，用药频率超过 10% 的中药共有 22 味，前 10 味依次为黄芪、茯苓、人参、淫羊藿、当归、党参、甘草、肉苁蓉、生地黄和熟地黄。关联分析的置信度设为 0.2，支持度设为 0.1。排名前 10 的药对依次为白术-淫羊藿、白术-茯苓、太子参-黄芪、枸杞子-人参、枸杞子-生地黄、淫羊藿-人参、淫羊藿-生地黄、淫羊藿-茯苓、人参-生地黄、人参肉苁蓉，见表 2。

表 1 专利复方药物组成

Table 1 Composition of traditional Chinese medicines (TCMs) in patented prescriptions

复方	组成
复方 1	淫羊藿、生地黄、酒萸肉、黄芪、麸炒白术、茯苓
复方 2	人参、肉苁蓉
复方 3	党参、山药、紫河车、黄芪、当归、熟地、山茱萸、仙茅、杜仲、肉苁蓉、韭菜子、石斛、牛膝、墨旱莲、龟甲、何首乌、麦参、覆盆子、桑椹、沙苑子、鸡肝、磁石、石南叶、鸡血藤、甘草
复方 4	淫羊藿、麸炒白术、茯苓
复方 5	黄芪、山药干、太子参、龟板、肉桂、天麻、丹参、熟地、威灵仙
复方 6	人参、淫羊藿
复方 7	酸枣仁、刺五加、人参、地黄、党参、女贞子、枸杞子、昆布
复方 8	菟丝子、枸杞子、五味子、蛇床子、金樱子、韭菜子、巴戟天、肉苁蓉、生地黄、川牛膝、淫羊藿、覆盆子、人参、鹿茸、海马、川楝子
复方 9	荆芥、防风、羌活、独活、柴胡、前胡、川芎、枳壳、茯苓、桔梗、甘草
复方 10	黄芪、当归、徐长卿、仙灵脾、太子参、鹿角霜、马鞭草、水葱
复方 11	葛根、骨碎补、怀牛膝、益智仁、柏子仁、茯苓、川芎、当归、五味子、玄参、丹参、党参、金银花、麦冬、桔梗、远志、熟地、柴胡、防风、黄芪、黄芩、黄连、枳壳、赤芍、甘草

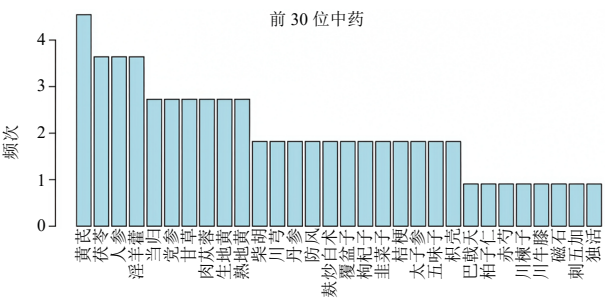


图 1 专利复方药物频次分析
Fig. 1 Frequency analysis of TCMs in patented prescriptions

在 HERB 数据库和 TCMSP 数据库以 $OB \geq 0.30$ 、 $DL \geq 0.18$ 为阈值筛选 11 个复方中的中药的成分和相应靶点。将所得靶点在 UniProt 数据库进行标准化。合并去重后，得到 11 个复方包含的中药成分及靶点，见表 3。将靶点导入 String 数据库进行 PPI 网络构建，将 PPI 构建数据导入模块药理学平台进行模块划分和核心模块识别（图 2）。

表 2 专利复方药物关联分析

Table 2 Association analysis of TCMs in patented prescriptions

中药 A	中药 B	支持度	置信度	提升度
白术	淫羊藿	0.181 818 182	1.0	2.75
白术	茯苓	0.181 818 182	1.0	2.75
太子参	黄芪	0.181 818 182	1.0	2.20
枸杞子	人参	0.181 818 182	1.0	2.75
枸杞子	生地黄	0.181 818 182	1.0	3.67
淫羊藿	人参	0.181 818 182	0.5	1.38
淫羊藿	生地黄	0.181 818 182	0.5	1.83
淫羊藿	茯苓	0.181 818 182	0.5	1.38
人参	生地黄	0.181 818 182	0.5	1.83
人参	肉苁蓉	0.181 818 182	0.5	1.83

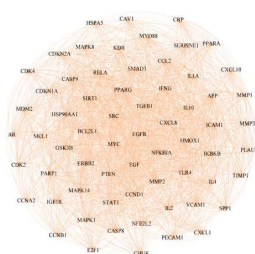
2.2 ALS 患者亚组识别

使用 NMF 的 RNA-seq 分析的无监督聚类，通过残差平方和（residual sum of squares, RSS）、一致性系数（cophenetic correlation coefficient）、轮廓系数（silhouette score）、分散性（dispersion）

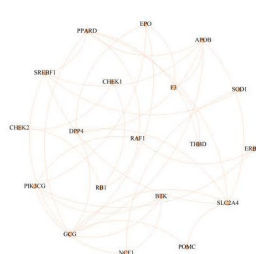
表 3 专利成分数量及靶点数量

Table 3 Number of chemical composition and targets in patented prescriptions

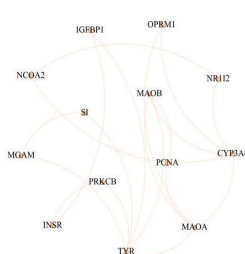
复方	成分数量	靶点数量
复方 1	57	409
复方 2	21	786
复方 3	186	1 996
复方 4	32	287
复方 5	39	481
复方 6	81	867
复方 7	124	1 605
复方 8	162	483
复方 9	52	999
复方 10	287	419
复方 11	85	552



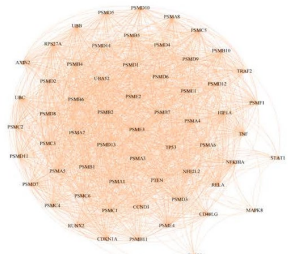
复方 1-模块 1



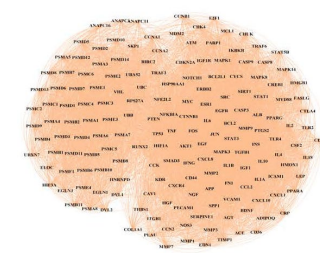
复方 1-模块 7



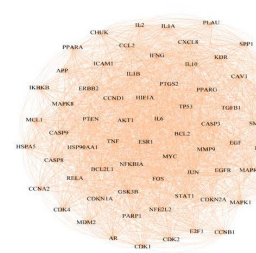
复方 1-模块 9



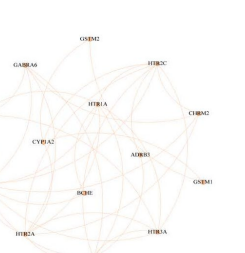
复方 2-模块 1



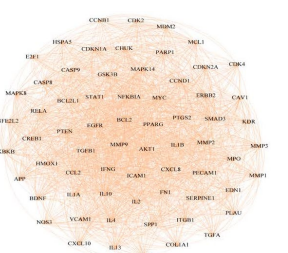
复方 3-模块 1



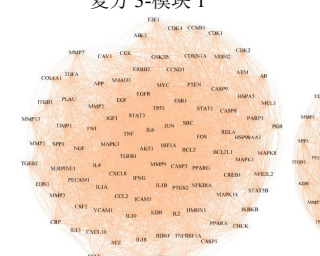
复方 4-模块 1



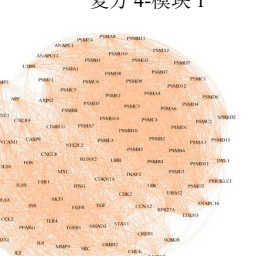
复方 4-模块 4



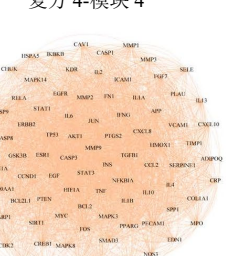
复方 5-模块 1



复方 6-模块 1



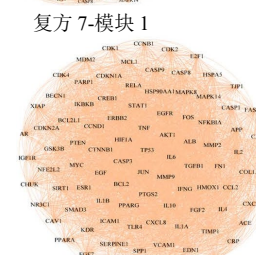
复方 7-模块 1



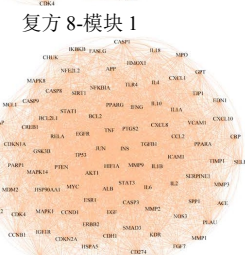
复方 8-模块 1



复方 9-模块 1



复方 10-模块 1



复方 11-模块 1

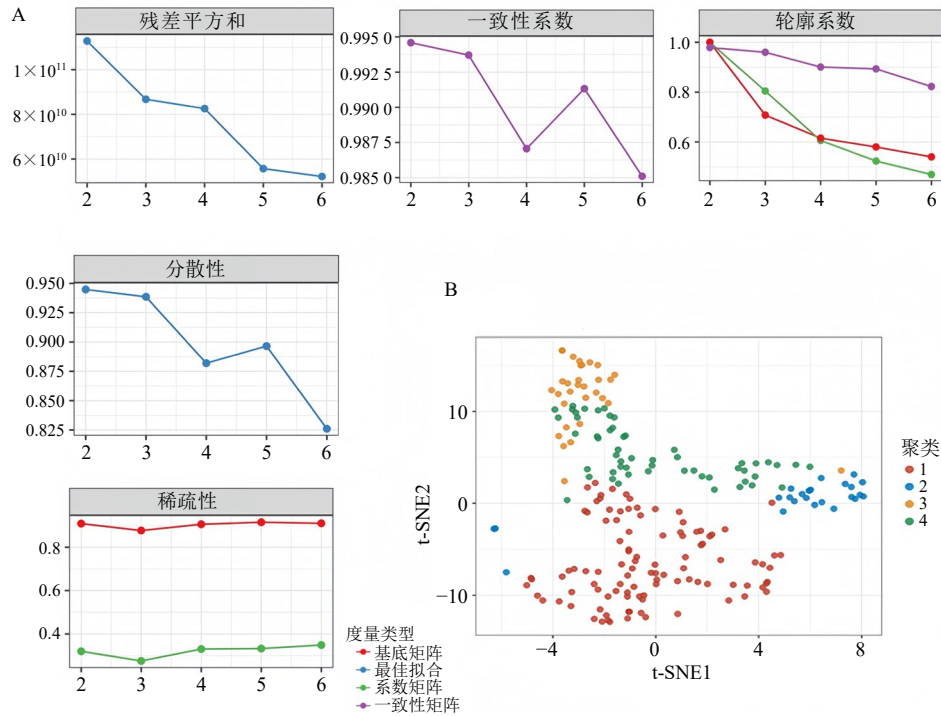
图 2 11 个复方的核心模块

Fig. 2 Core module of 11 compound prescriptions

和稀疏性 (sparseness) 确定了 4 个稳定的聚类 (图 3-A), 并通过 T-SNE 进行聚类结果可视化 (图 3-B)。

2.3 亚组差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 和通路富集分析

使用 R-studio (4.4.1) 中的 “edgeR” 包 (版本 1.42.1) 分析 DEGs。如果基因的校正 $P < 0.05$ 且绝对 $\log_2FC > 1.5$, 则认为它们是 DEGs。4 个亚组与健康组的 DEGs 结果见图 4。确定 DEGs 后, 使用 R 中的 “clusterProfiler” (版本 4.12.3) 进行 GO 分析。探讨了这些集群在生物学特征上的区别。结果显示, 除组 2 未富集出具有统计学的通路外, 组 1 主要富集在 IL-17 通路上, 组 3 和组 4 主要富集在



A-非负矩阵分解，图中横轴为 K 值（整数序列），纵轴为多指标标准化值；B-聚类结果可视化。

A-NMF, horizontal axis in the figure represents K values (integer sequence), and the vertical axis represents multi-index standardized values; B-visualization of clustering results.

图 3 ALS 转录组亚型

Fig. 3 Transcriptomic subgroups of ALS

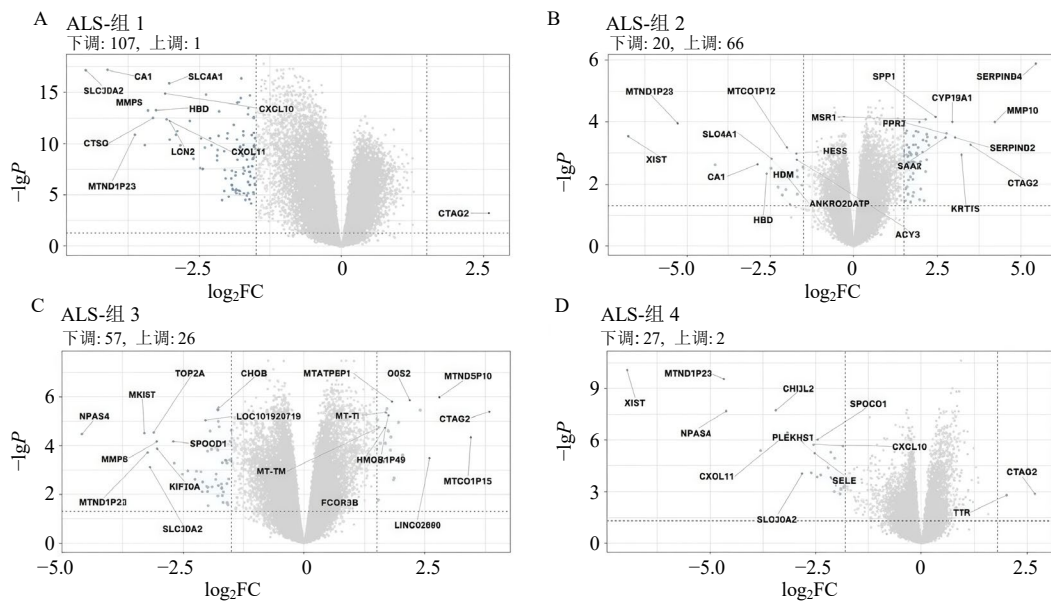


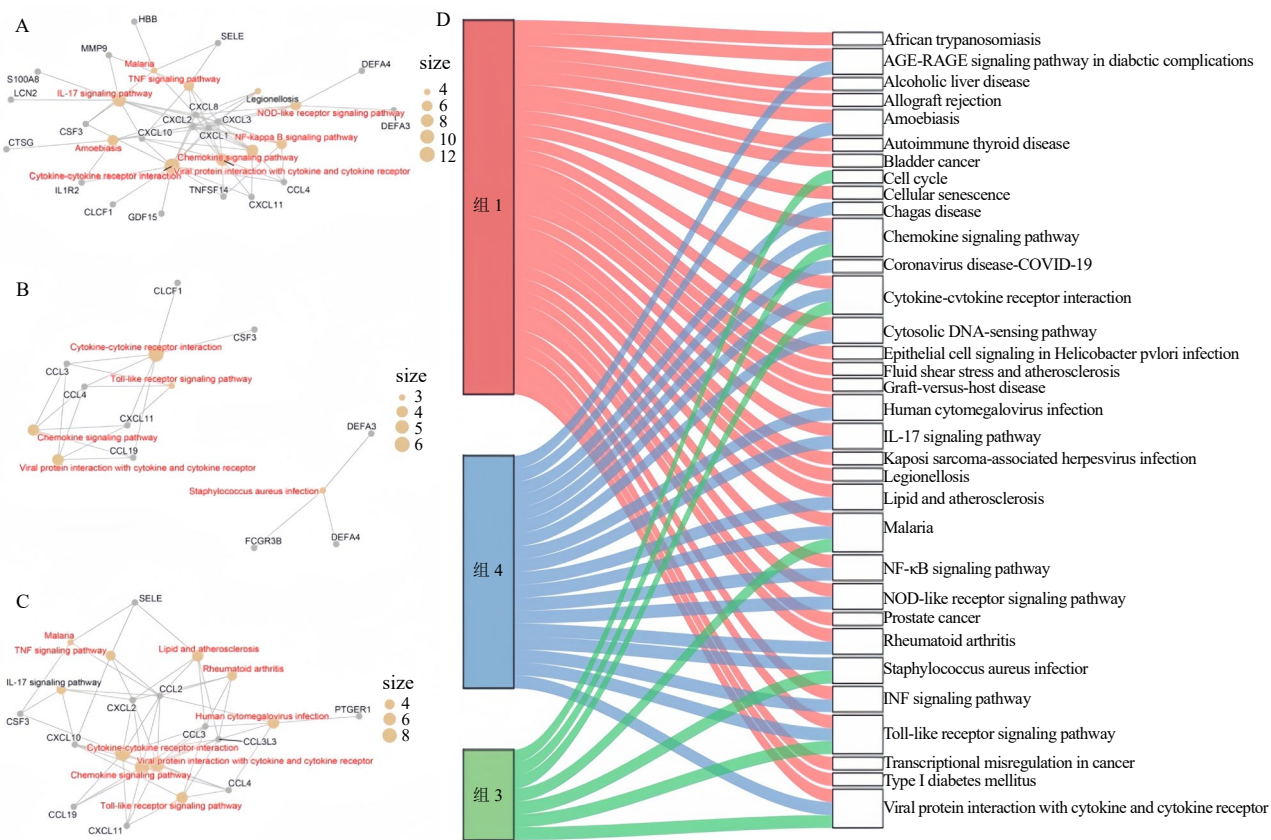
图 4 ALS 各亚组差异基因

Fig. 4 Differentially genes in various subgroups of ALS

病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用（viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor）通路上，见图 5。

2.4 优势复方筛选与亚组证候预测

根据复方 PPI 网络 and 核心模块的 VEO 相似系数，确定了复方 11 是组 1 的优势复方，复方 9 是



A-组 1 前 10 条富集通路；B-组 3 前 5 条富集通路；C-组 4 前 10 条富集通路；D-组间富集通路比较。

A-top ten enriched pathways in group 1; B-top five enriched pathways in group 3; C-top ten enriched pathways in group 4; D-comparison of pathways across groups.

图 5 各亚组的富集通路

Fig. 5 Enriched pathways in each subgroup

组 2 的优势复方，复方 8 是组 3 和 4 的优势复方（图 6）。将各亚组的优势复方所含中药输入到 symmap 数据库，检索药物关联的中医证候，如图 7 所示，根据证候频次归纳组 1 为脾肾两虚、瘀血阻络证，组 2 为气虚精亏、湿热瘀阻证，组 3、4 为湿热浸淫、筋脉痹阻证。通过 RWR 算法，识别与亚组特异基因关联的复方核心靶点，见图 8。

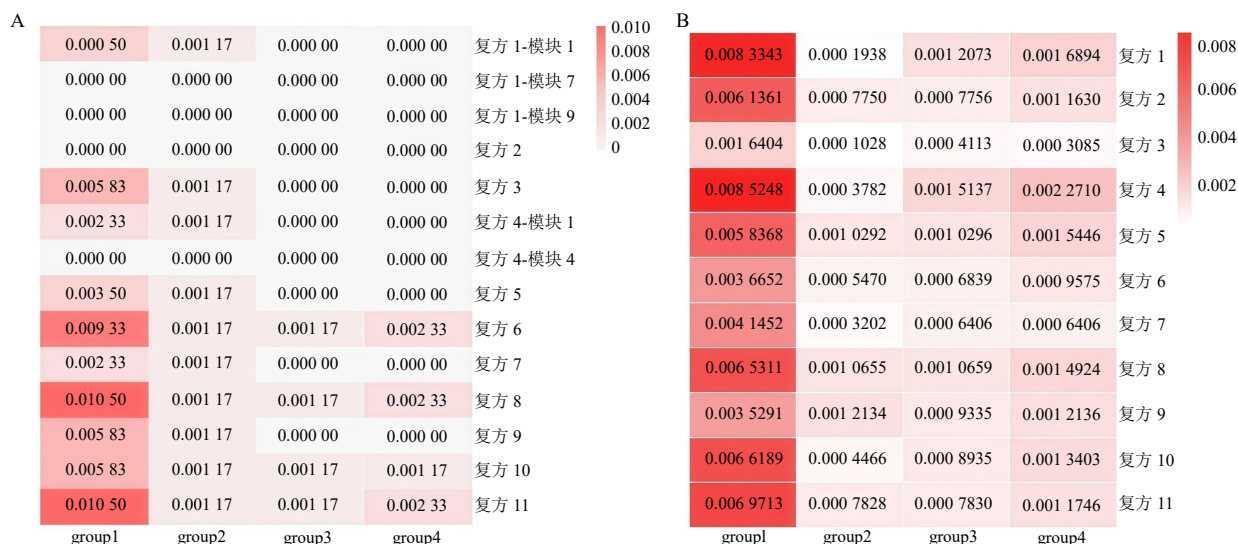
3 讨论

通过中药复方专利分析揭示了治疗 ALS 的常用药物及其配伍规律。并结合转录组分析将 ALS 患者分为 4 个亚组，识别了各亚组的 DEGs 和富集通路。复方-转录组联合分析确定了不同亚组的优势复方及其潜在作用靶点。以方测证方法预测了各亚组的中医证候特征。

3.1 中药复方治疗 ALS 的潜在机制

中药复方在治疗 ALS 等神经退行性疾病中展现出独特优势，其机制研究逐渐从单一成分转向多靶点整合分析。从专利数据库中，为了全面收集数

据，以（“肌萎缩侧索硬化症”OR“渐冻症”OR“肌肉萎缩”OR“运动神经元病”）AND（“中药”OR“复方”OR“中药组合”）为检索词，并经过后续的纳排标准和人工核对，最终纳入了 11 个专利复方。从分析纳入的 11 个处方及其中 101 味中药中统计出的前 5 的核心药物分别是黄芪、茯苓、人参、淫羊藿和当归。黄芪以补气、补虚见长，气利则血行，多用于久病体衰、气虚乏力的患者，现代药理学发现其具有较好的抗神经炎症、抑制细胞凋亡、增强免疫力等多重效应^[16-17]。茯苓健脾渗湿、宁心安神，现代研究表明茯苓酸具有抗炎、抗氧化等多种药理活性^[18]。人参皂苷 Rg₁ 则通过激活核因子相关因子 2（nuclear receptor subfamily 2 group F member 2, Nrf2）通路显著提升超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、过氧化物酶（catalase, CAT）等抗氧化酶活性，减轻氧化应激损伤，同时抑制神经元凋亡相关蛋白，如 B 细胞淋巴瘤-2 基因（B-cell lymphoma 2, Bcl-2）/Bcl-



A-各复方 PPI 网络与亚组网络相似性；B-各复方核心模块与亚组网络相似性。

A-similarity of PPI network of each prescriptions and subgroup network; B-similarity of core modules from each prescriptions and subgroup network.

图 6 各复方 PPI 网络、核心模块与亚组网络相似性

Fig. 6 Similarity of PPI networks and core modules of each prescriptions and subgroup network

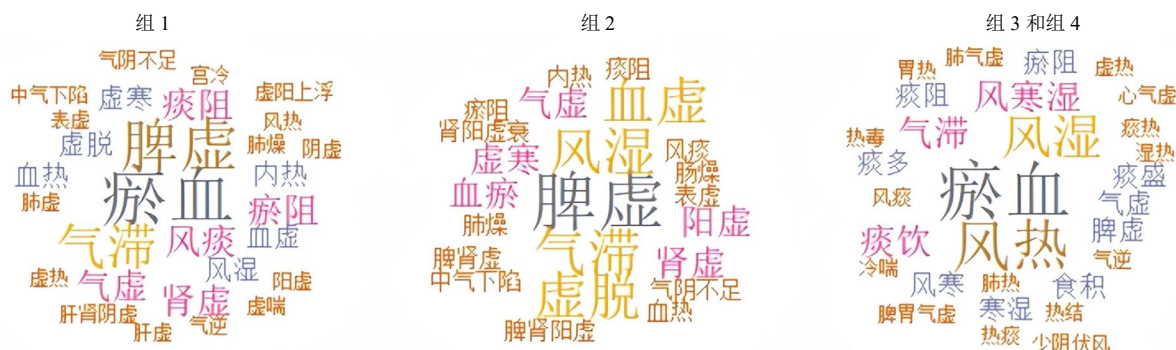


图 7 各亚组优势处方药物-证候关联

Fig. 7 Correlation between drugs from dominant prescription in each subgroup and syndromes

2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 表达, 体现神经保护潜力^[19]。淫羊藿为补命门、益精气、坚筋骨之要药, 药理实验发现淫羊藿具有抗衰老、提高骨代谢、造血及免疫功能的作用^[20]。当归和血, 可显著提升患者造血功能, 升高红细胞、白细胞和血红蛋白含量^[21]。药物关联分析显示白术-淫羊藿、白术-茯苓和太子参-黄芪关联度较高。

3.2 ALS 患者亚组的异质性与个体化治疗

ALS 的疾病异质性显著影响治疗响应, 研究通过转录组分析将其分为 4 个亚组, 各亚组呈现独特的基因表达谱和通路富集特征。通过“以方测证”, 研究确定了 4 个亚组 3 种证候。即脾肾两虚、瘀血阻络证, 气虚精亏、湿热瘀阻证和湿热浸淫、筋脉

痹阻证。组 1 的优势复方由丹参、黄芪、肉桂、山药、熟地黄、太子参、天麻和威灵仙组成。方中黄芪、太子参、山药健脾益气; 熟地黄、肉桂补肾填精、温阳助火。山药兼补脾肾。在大力补益脾肾(治本)的同时, 用丹参活血化瘀, 天麻、威灵仙通络止痛(治标)。相关研究显示, 脾肾亏虚证在 ALS 伦敦分期各期占比均超过 50%, 且随疾病进展, 脾肾亏虚证患者占比增多^[22]。组 2 的优势复方由当归、黄芪、鹿角霜、太子参、徐长卿和淫羊藿组成。方中黄芪、当归益气生血, 淫羊藿、鹿角霜温补肾阳, 益精填髓、强筋健骨; 太子参补气生津防燥; 徐长卿清利湿热、祛风止痛、活血通络。王永炎院士^[23]将运动神经元病的病机总结为外邪侵袭或内伤导致虚气流滞, 毒邪损伤络脉, 气血亏虚, 脏腑功能

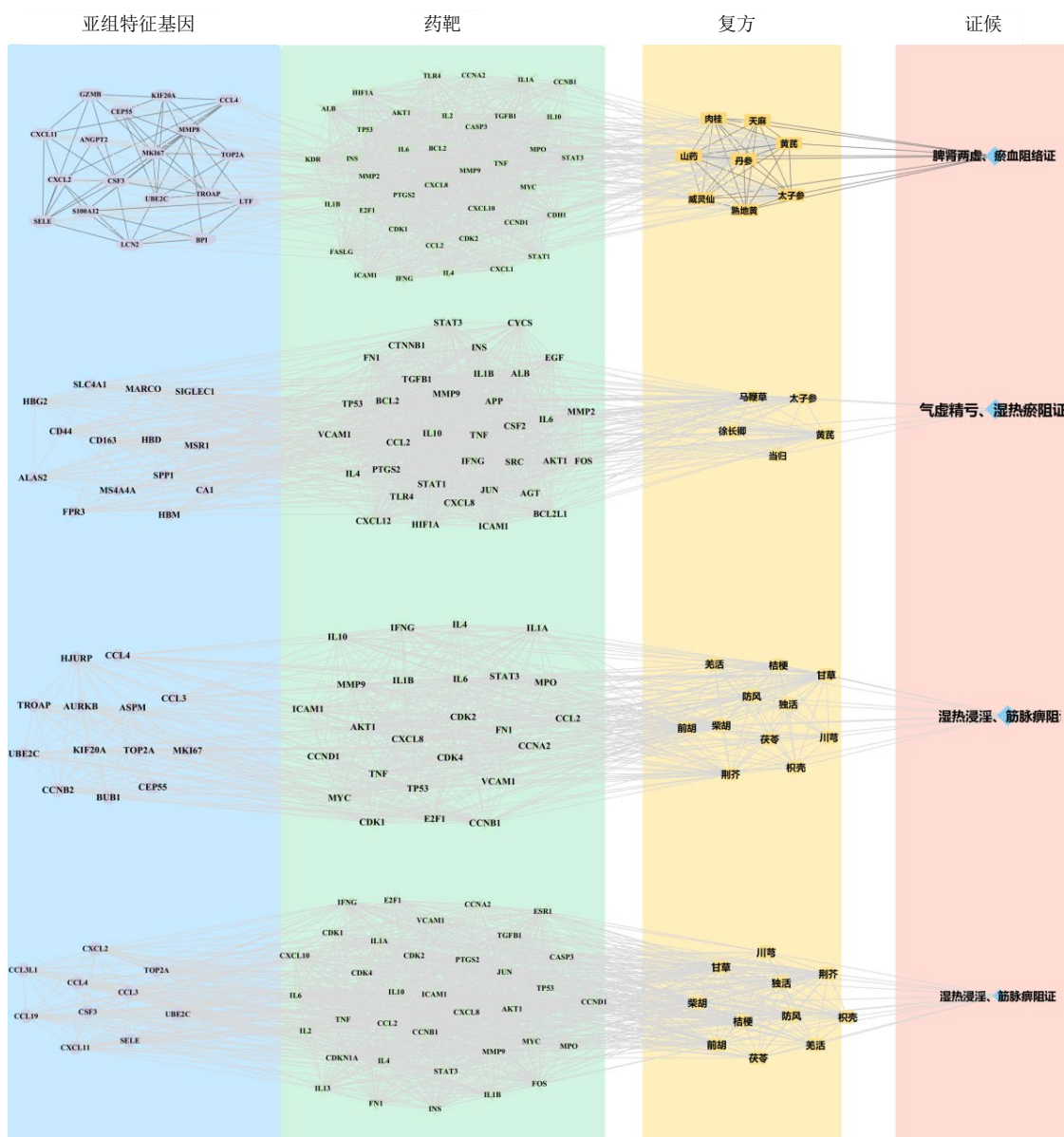


图 8 各亚组证候特征

Fig. 8 Subgroup-specific syndrome characteristics

不足，筋脉失养。这与张介宾在《景岳全书·痿证》中所述：“元气败伤，则精虚不能灌溉，血虚不能营养者，亦不少矣”相合，说明气血与痿证密切相关。临床上，ALS 患者上肢肌肉痿软，数日后下肢亦出现肌肉无力或动作不协调，疲乏无力，但无明显肌肉萎缩，可归因于脾胃气虚、精血不足^[24]。组 3 和组 4 的优势复方由柴胡、川芎、独活、防风、茯苓、荆芥、桔梗、前胡、羌活和枳壳组成。方中羌活、独活祛周身风湿、通痹止痛；防风、荆芥祛风胜湿解表；柴胡、前胡、川芎、枳壳调畅全身气机，兼以疏肝清热、活血行滞；桔梗开宣肺气，载药上行；茯苓健脾渗湿、安神宁心。分子机制分

析显示组 1 的机制主要与 IL-17 信号通路相关，关于 IL-17 在人类神经元中的作用知之甚少。最新研究表明，IL-17 与神经元直接相互作用，通过黏附分子淋巴细胞功能相关抗原 1（lymphocyte function associated antigen-1, LFA1）形成抗原独立的免疫突触样接触。这些 Th17 神经元细胞接触导致了细胞内 Ca^{2+} 增加，随后 Ca^{2+} 过载和神经元损伤^[25]。近期研究表明，ALS 患者的外周血中 Th17 细胞数量增加，且 ALS 患者的脑脊液和血清中的 IL-17 水平也增加。通过使用不含胶质细胞和微型胶质细胞的患者特异性诱导性多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSC）衍生的运动神经元细胞培养物，

并与患者来源的 Th17 细胞共培养,发现提供了 Th17 细胞和 IL-17A 对人类运动神经元细胞有直接损伤影响,并且这些影响可以通过抗 IL-17RA 治疗来逆转。从而为(运动)神经退行性疾病提供新颖且令人兴奋的药物靶点^[26]。

ALS 作为一种异质性显著的神经退行性疾病,在中医辨证体系中常归属于“痿证”范畴。通过转录组分析将 ALS 分为 4 个亚组发现,其中“气虚精亏、湿热瘀阻证”和“湿热浸淫、筋脉痹阻证”均以湿热为核心病机,这揭示了湿热证候在 ALS 发病中的关键地位。古代文献中,《黄帝内经》早已提出“湿热不攘,大筋软短,小筋弛长”的经典论述,阐明了湿热致痿的基本病理过程。在 ALS 患者中,早期(I 期、IIa 期)中焦湿热、痰湿阻滞、气虚血瘀证候患者比例较高,且随病程进展至中晚期逐渐减少直至消失^[22],正如吴鞠通在《温病条辨》中所言:“湿温病,身热不扬,午后热甚,状若阴虚。”此阶段若单用苦寒清热,反易冰伏气机,使湿浊更难化解。叶天士在《外感温热篇》中精辟指出:“若白苔绛底者,湿遏热伏也,当先泄湿透热”,强调此时当以辛宣透达为先。针对这一病机,优势复方组 3、4 中运用辛温之品正合其义。方中羌活、独活辛散温通,能宣发气机、开泄腠理,使郁闭之热有外达之径;防风、荆芥辛温透表、祛风胜湿,助湿邪从表而解;柴胡、川芎调畅气机,行气活血,解决气机郁滞问题。这种配伍正体现了叶天士“通阳不在温,而在利小便”的治法精髓——通过辛温宣通恢复三焦气化功能,使阳气得以布达,湿浊得以运化,郁热自然透解。

当 ALS 患者病程迁延或素体脾肾阳虚,则可能形成“阳虚湿热”的复杂证候。此时患者既有阳虚失温的畏寒肢冷、腰膝酸软、脉沉细无力等症,又见湿热内蕴的口苦黏腻、小便黄赤、舌苔黄腻等象。正如《景岳全书》所言:“元气败伤,则精虚不能灌溉,血虚不能营养者,亦不少矣”。针对这一特殊病机,优势复方组 1(含肉桂、黄芪、太子参等)和组 2(含徐长卿等)的配伍体现了“温阳化湿”的治疗思路。肉桂辛甘大热,能温补肾阳,助命门之火;黄芪、太子参健脾益气、振奋中阳。这些辛热药物的应用旨在温补脾肾阳气,恢复机体气化功能,使湿浊得化,热邪自除。

在 ALS 湿热证的治疗中,若不辨病机滥用辛热药物,最直接的风险是“助热伤津”。辛热药物多具

燥烈之性,长期或过量使用易“化燥伤阴”,耗损真阴精血。ALS 本身即是一种消耗性疾病,患者常见形体消瘦、皮肤干燥、舌体瘦小等阴津亏损之象^[27]。若在此背景下滥用辛热药,将进一步耗伤阴液,使筋脉失于濡养,痿证加重。王孟英在《温热经纬》中强调:“救阴不在血,而在津与汗;通阳不在温,而在利小便”,提示在阴伤状态下,当以甘寒养阴、淡渗利湿为法,而非滥用辛温。

3.3 临床意义与未来研究方向

本研究利用数据挖掘和组学分析方法对 ALS 专利复方分析初步探讨了单味药、药对之间的联系和部分规律,转录组学分析揭示了 ALS 临床上的不同证候类型,该研究为 ALS 的临床诊断用药提供参考,对指导中医药临床实践具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ueno Y, Nakamura Y, Hata T. The potential role of microRNA-mediated motor neuron-muscle pathologic interactions in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2025, 36(3): 102675.
- [2] Schweingruber C, Hedlund E. The cell autonomous and non-cell autonomous aspects of neuronal vulnerability and resilience in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Biology*, 2022, 11(8): 1191.
- [3] Couratier P, Lautrette G, Luna J A, et al. Phenotypic variability in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Rev Neurol*, 2021, 177(5): 536-543.
- [4] Zheng Y Z, Li M, Chen X L, et al. SOD1 is delivered to lysosomes via autophagy to maintain lysosomal function and integrity [J]. *J Cell Biol*, 2025, 224(10): e202501007.
- [5] Maksimovic K, Youssef M, You J, et al. Evidence of metabolic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients and animal models [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 863.
- [6] Martinez-Gonzalez L, Martinez A. Emerging clinical investigational drugs for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2023, 32(2): 141-160.
- [7] 成小兰, 王倩, 袁飞飞, 等. 以临床价值为导向的中药复方转化医学研究思路与方法 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(5): 648-653.
- [8] 杨洪军, 李贤煜, 陈鹏, 等. 中药复方的现代基础研究进展述评 [J]. *中国科学基金*, 2024, 38(3): 387-395.
- [9] Lin Y Y, Hu Z S. Bioinformatics analysis of candidate genes involved in ethanol-induced *Microtia* pathogenesis based on a human genome database: GeneCards [J]. *Int J*

- Pediatr Otorhinolaryngol*, 2021, 142: 110595.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 185-199.
- [11] 国家中药学管理局《中华本草》编委会. 中华本草: 精选本 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 991-999.
- [12] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 215-293.
- [13] 李兵, 于亚南, 王朋倩, 等. 模块药理学研究进展与分析平台构建 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(13): 3414-3420.
- [14] Dinler D, Tural M K, Ozdemirel N E. Centroid based tree-structured data clustering using vertex/edge overlap and graph edit distance [J]. *Ann Oper Res*, 2020, 289(1): 85-122.
- [15] Wu Y, Zhang F L, Yang K, *et al.* SymMap: An integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1110-D1117.
- [16] 郭文杰, 张广润, 李海龙, 等. 黄芪甲苷通过抑制 IL-17 信号通路抗神经细胞的炎性损伤 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(8): 1946-1951.
- [17] Liu X, Ding Y P, Jiang C X, *et al.* Astragaloside IV mediates radiation-induced neuronal damage through activation of BDNF-TrkB signaling [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155803.
- [18] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [19] Maurya S K, Bhattacharya N, Mishra S, *et al.* Microglia specific drug targeting using natural products for the regulation of redox imbalance in neurodegeneration [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 654489.
- [20] 王涵玉, 张宇航, 李焕香. 淫羊藿的生物活性及现代临床应用研究进展 [J]. 河南中医, 2024, 44(11): 1765-1771.
- [21] 周美丽, 韩妮萍. 当归的有效成分及药理作用研究进展 [J]. 环球中医药, 2024, 17(7): 1420-1427.
- [22] 王明哲, 龚帆, 张静思, 等. 不同临床分型与分期的肌萎缩侧索硬化症患者中医证候特征研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(2): 9-12.
- [23] 刘立伟, 黄宇轩, 范逸品. 王永炎院士从“虚气流滞、毒损络脉”辨治运动神经元病经验 [J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(4): 552-558.
- [24] 余欢, 孙永康, 宋研博, 等. 基于“大气陷则脑气筋损”探讨肌萎缩侧索硬化症中医病机 [J]. 中医药导报, 2024, 30(11): 110-114.
- [25] Paine L W, Higham J P, Barker K H, *et al.* IL-17 stimulates sensory neurons and sensitises colonic afferents to noxious stimuli in a PI3K dependent manner in male mice [J]. *J Neurochem*, 2025, 169(8): e70191.
- [26] Jin M M, Akgün K, Ziemssen T, *et al.* Interleukin-17 and Th17 lymphocytes directly impair motoneuron survival of wildtype and FUS-ALS mutant human iPSCs [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8042.
- [27] 单悦童, 吴菲菲, 梁星旺, 等. 基于脏腑理论分期辨证施治肌萎缩侧索硬化症 [J]. 上海中医药大学学报, 2025, 39(2): 63-67.

[责任编辑 潘明佳]