

· 数据挖掘 ·

## 基于数据挖掘和网络药理学技术的《中医方剂大辞典》含连翘组方规律及其抗炎机制分析

翁家俊<sup>1</sup>, 谢奕霖<sup>2</sup>, 张轩硕<sup>2</sup>, 高翠<sup>2</sup>, 崔燊<sup>2</sup>, 赵佳雄<sup>2</sup>, 白旭峰<sup>3</sup>,  
朱彦陈<sup>3\*</sup>, 胡慧明<sup>2\*</sup>, 吕圭源<sup>4</sup>

(1. 北京大学中医临床医学院(西苑), 北京 100191;

2. 江西中医药大学科技学院, 南昌 330004;

3. 江西中医药大学, 南昌 330004; 4. 浙江中医药大学, 杭州 310053)

**[摘要]** 目的:运用数据挖掘技术分析连翘组方配伍规律,并基于网络药理学方法分析连翘抗炎的药理机制,将对指导连翘中医临床合理应用、保健食品的开发及中药新药研发提供参考。方法:收集整理《中医方剂大辞典》中含连翘的方剂,构建连翘方药数据库,并运用SPSS Statistics 26和IBM SPSS Modeler 18.0及Gephi 9.2软件对其配伍用药、治疗病症进行频次统计和关联规则、复杂网络等数据挖掘。利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库和BATMAN-TCM,SEA数据库收集连翘的活性成分及其抗炎作用靶点,通过GeneCards,人类孟德尔遗传数据库(OMIM),CTD,GenCLiP3数据库获取并筛选与抗炎相关的靶点。运用STRING平台分析蛋白质相互作用,构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。采用Metascape平台分析进行富集分析,并采用Cytoscape 3.8.2软件构建连翘活性成分-抗炎靶点-信号通路网络。结果:严格按照纳入与排除标准进行方剂筛选后提取方剂数据,收集含连翘方剂共2 245首,涉及中药512味,用药总频次达27 314次,其中与连翘相配伍的高频药物(>800次)为甘草(1 483次),黄芩(964次),当归(842次),并选取连翘-黄芩和连翘-当归药对进行深度挖掘。含连翘组方主治疾病共29类,并筛选出其中具有代表性的“痈疽、疮疡”“眼科病证”和“天行”三类高频主治病症进行数据挖掘,其中“痈疽、疮疡”病证得到以连翘-甘草-金银花-当归为核心药物组合的关联规则数据19条,聚类分析得到1组多味药物聚合组和4组药对及单味药金银花,复杂网络分析得到4组药物模块,因子分析得到6个公因子;“眼科病证”得到以连翘-甘草-黄芩-当归为核心药物组合的关联规则数据23条,聚类分析得到2组多味药物聚合组,4组药对,复杂网络分析得到4组药物模块,因子分析得到5个公因子;“天行”病证得到以连翘-甘草-薄荷-金银花为核心药物组合的关联规则数据28条,聚类分析得到3组多味药物聚合组、1组药对及单味药连翘、甘草,复杂网络分析得到4组药物模块,因子分析得到5个公因子。网络药理学结果显示,连翘抗炎的核心活性成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚等,核心靶点有磷脂酰肌醇-3激酶调节亚基1(PIK3R1),蛋白激酶B1(Akt1),表皮生长因子受体(EGFR)等,生物学通路主要作用于proteoglycans in cancer, pathways in cancer, PI3K/Akt signaling pathway等信号通路,其功能主要为抑制转录因子、调节酶活性和炎症相关基因表达等。结论:该研究运用多种数据挖掘技术探讨连翘高频病证的组方配伍规律,客观、直观、科学地展现了连翘的配伍规律。针对不同病证,连翘皆常配伍清热药、补虚药、解表药、活血化痰药进行治疗。在清热解毒的同时,强调扶助正气、疏通壅滞的重要性,而针对里热炽盛的程度不同,配伍以不同功效的清热药物。研究体现了连翘在具体病证中发挥的独特优势,揭示了连翘抗炎的多成分、多靶点、多通路的作用机制,突破了连翘在现代中医药临床及实验研究中的局限性,对指导连翘中医临床合理应用、保健食品的开发及中药新药研发具有重要意义,并有助于推动我国中医药大健康产业的发展。

**[关键词]** 连翘;《中医方剂大辞典》;数据挖掘;网络药理学;组方规律;抗炎机制

**[中图分类号]** R284.2;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)22-0181-13

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211319

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210928.0015.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-09-28 14:26

**[收稿日期]** 20210417(011)

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2019YFC1712301);江西省重点研发计划项目(20201BBG71005);国家大学生创新创业训练项目(202013437002);江西省自然科学基金项目(20202BABL216072);江西省教育厅科技项目(GJJ209801)

**[第一作者]** 翁家俊,在读硕士,从事中西医结合防治心血管及老年病研究,E-mail:wengjiajun0502@163.com

**[通信作者]** \*胡慧明,博士,副教授,从事中药心血管与代谢性疾病研究,Tel:0791-86588532,E-mail:huhm913@163.com;

\*朱彦陈,副教授,从事中医药信息学与数据挖掘技术研究,Tel:0791-87118652,E-mail:svixnercs@qq.com

## Compatibility Rules of Prescriptions Containing Forsythiae Fructus in *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions* and Anti-inflammatory Mechanism: An Exploration Based on Data Mining and Network Pharmacology

WENG Jia-jun<sup>1</sup>, XIE Yi-lin<sup>2</sup>, ZHANG Xuan-shuo<sup>2</sup>, GAO Cui<sup>2</sup>, CUI Can<sup>2</sup>, ZHAO Jia-xiong<sup>2</sup>,  
BAI Xu-feng<sup>3</sup>, ZHU Yan-chen<sup>3\*</sup>, HU Hui-ming<sup>2\*</sup>, LYU Gui-yuan<sup>4</sup>

(1. *Traditional Chinese Medicine Clinical Medical School (Xiyuan), Peking University, Beijing 100191, China*; 2. *Science and Technology College of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*; 3. *Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*; 4. *Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the compatibility rules of prescriptions containing Forsythiae Fructus based on data mining and explore the anti-inflammatory mechanism of Forsythiae Fructus based on network pharmacology, so as to provide reference for the rational clinical application of Forsythiae Fructus and the development of health foods and new Chinese medicines. **Method:** The prescriptions containing Forsythiae Fructus in the *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions* were collected, based on which a clinical prescription database was constructed. The Chinese herbs combined with Forsythiae Fructus and the corresponding indications were subjected to frequency statistics, association rule analysis, and complex network analysis using SPSS Statistics 26, IBM SPSS Modeler 18.0, and Gephi 9.2. The active components and targets of Forsythiae Fructus for anti-inflammation were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), BATMAN-TCM, and SEA, and the targets related to anti-inflammation from GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), CTD, and GenCLiP3. Following the analysis of protein-protein interactions (PPI) with STRING, a PPI network was constructed. The enrichment analysis was performed using Metascape, and the active component-anti-inflammation target-signaling pathway network of Forsythiae Fructus was constructed by Cytoscape 3.8.2. **Result:** According to the inclusion and exclusion criteria, 2 245 prescriptions containing Forsythiae Fructus were harvested, involving 512 Chinese herbs, with a total usage frequency of 27 314. The Chinese herbs that were most frequently combined with Forsythiae Fructus (>800 times) were Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (1 483 times), Scutellariae Radix (964 times), and Angelicae Sinensis Radix (842 times). Hence, the herbal pairs "Forsythiae Fructus-Scutellariae Radix" and "Forsythiae Fructus-Angelicae Sinensis Radix" were further explored. The prescriptions containing Forsythiae Fructus could be utilized for the treatment of 29 kinds of diseases, and three representative disease categories including "carbuncle, gangrene, sores and ulcers", "ophthalmic diseases and syndromes" and "epidemic diseases" are selected for data mining. There were 19 association rules obtained with "Forsythiae Fructus-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Lonicerae Japonicae Flos-Angelicae Sinensis Radix" as the core herb combination for "carbuncle, gangrene, sores and ulcers". The clustering analysis revealed one multi-herb clustering group, four herbal pairs, and single herb Lonicerae Japonicae Flos, the complex network analysis four herbal modules, and the factor analysis six common factors. There were 23 association rules obtained with "Forsythiae Fructus-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Scutellariae Radix-Angelicae Sinensis Radix" as the core herb combination for "ophthalmic diseases and syndromes". The clustering analysis revealed two multi-herb clustering groups and four herbal pairs, the complex network analysis four herbal modules, and the factor analysis five common factors. There were 28 association rules obtained with "Forsythiae Fructus-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Menthae Haplocalycis Herba-Lonicerae Japonicae Flos" as the core herb combination for "epidemic diseases". The clustering analysis revealed three multi-herb clustering groups, one herbal pair, and two single

herbs Forsythiae Fructus and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, the complex network analysis four herbal modules, and the factor analysis five common factors. As demonstrated by network pharmacology-based analysis, the core anti-inflammation components of Forsythiae Fructus were quercetin, luteolin, and kaempferol, and the core targets were phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1 (PIK3R1), protein kinase B 1 (Akt1), and epidermal growth factor receptor(EGFR). The biological pathways were mainly concentrated in proteoglycans in cancer, pathways in cancer, and PI3K/Akt signaling pathway, with such functions as inhibition of transcription factors, regulation of enzyme activity, and inflammation-related gene expression involved. **Conclusion:** This study employed a variety of data mining techniques to objectively, intuitively, and scientifically uncover the compatibility rules of Forsythiae Fructus in the treatment of high-frequency diseases. It has been found that Forsythiae Fructus is often combined with heat-clearing herbs, tonifying herbs, exterior-releasing herbs, and blood-activating and stasis-resolving herbs for diverse diseases and syndromes. Under the premise of clearing heat and removing toxin, reinforcing healthy Qi and dredging stagnation are also emphasized. According to the degree of internal heat exuberance, the heat-clearing herbs with different merits are combined. This study has revealed the unique advantages of Forsythiae Fructus in the treatment of specific diseases and syndromes as well as its multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms in anti-inflammation, breaking through the limitations in modern clinical and experimental research of Forsythiae Fructus. These findings are of great significance for guiding the rational clinical application of Forsythiae Fructus and the development of health foods and new Chinese medicines, thus better accelerating the development of Chinese medicine health industry.

**[Keywords]** Forsythiae Fructus; *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions*; data mining; network pharmacology; compatibility rules; anti-inflammation mechanism

《神农本草经》云连翘：“主寒热，鼠瘻，瘰疬，痈肿恶疮，瘕瘤，结热。”连翘性微寒、味苦，具有清热解毒、消肿散结、疏散风热等功效。现代研究表明<sup>[1-3]</sup>，连翘的主要化学成分包括苯乙醇苷、木脂素苷、黄酮、酚酸、和三萜类等，具有抗菌、解热抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、保肝、降血脂活性等多种药理作用，可用于治疗新型冠状病毒肺炎、天疱疮、阿尔茨海默病、支气管炎等疾病<sup>[4-7]</sup>。积极开展对连翘的研究符合当今临床及社会的需要。《中医方剂大辞典》是一部纳入国家中医药管理局科研课题的方剂学大型工具书，全书约1 800万字，收方约10万首，具有全面、准确、易检、实用等特点，其收载含有连翘的方剂2 245首，能够为连翘的组方规律研究提供详实可靠的数据来源。因此，基于《中医方剂大辞典》对连翘运用规律、药性特点、功效主治等开展相关研究具有重要意义。

中药配伍中存在药理学和药效学的关系，并有其独特的规律，且中药复方数据库信息庞大复杂，以致单纯的人力很难完成对有效信息及其相关性的分析与探索<sup>[8]</sup>。因此，如何选用合理的方式阐明复方配伍规律是目前研究的热点和难点。数据挖掘是融合了数据库技术、人工智能、统计学、数据可视化等最新技术，从存放在数据库中的海量数据中

挖掘出有用知识的过程<sup>[9-10]</sup>。目前数据挖掘技术已经成为中医药文献领域最常用的统计分析技术之一，在揭示中药复方配伍规律内涵的研究方面发挥重要作用<sup>[11]</sup>。在现有研究中，运用数据挖掘技术分析某一病证用药规律的研究较为广泛，而对单味中药的用药规律的研究较少，且目前相关研究多采用单一统计方法，这就使得研究结论不可避免地带有一定的局限性，降低了结果的可信度<sup>[12]</sup>。网络药理学融合了多学科、多组学数据库，通过网络构建工具，将药物和疾病系统、整体地关联起来，可为中药作用机制研究提供科技和理论支持<sup>[13]</sup>。近年来诸多学者围绕连翘主要功效开展了一系列研究，从抗病毒、抗菌、抗肿瘤、保肝等多个角度阐述了连翘的作用机制，且连翘的抗炎活性成分及其作用机制一直是该领域的研究热点，但目前尚未有运用网络药理学技术分析连翘抗炎作用机制的相关报道<sup>[14-18]</sup>。

笔者在前期研究中，多次运用数据挖掘技术及网络药理学技术分析药物和疾病的组方用药规律及作用机制，具有一定的研究基础<sup>[19-23]</sup>。本文以《中医方剂大辞典》含有中药连翘的方剂为数据来源，运用关联规则分析、聚类分析和复杂网络分析等数据挖掘技术，对含连翘的中药复方进行科学、客观、有效地数据挖掘，同时运用网络药理学技术，预测

连翘抗炎活性成分、潜在作用靶点及作用机制,以期为中药连翘的现代临床应用、相关保健食品及新药研发提供借鉴。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据挖掘

**1.1.1 资料来源及筛选** 全部资料来源于《中医方剂大辞典》中明确含有连翘的方剂(不计临证加减药物)。排除标准:①方剂中含有2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》),全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》,《中药大辞典》及《中华本草》中均不收录的药物(如剔除方中象皮、青菊叶、槐枝等);②方名不同而组成相同的方剂按重复方剂剔除,方名相同而组成不同的方剂按不同方剂累计;③主治病证不明确,第十一册病证索引页检索不到者。根据纳入及排除标准进行筛选,共得到符合条件的方剂2 245首。

**1.1.2 数据规范化** 录入中药以《中国药典》为标准,并参考全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》《中药大辞典》及《中华本草》进行药名规范,同种药物不以地域、炮制方法、别称区分,均记录为同种药物;药物组合则拆分统计,如将“羌独活”,拆分为“羌活、独活”;为令数据更具典型性,去除对性味的修饰词,如微苦、微寒统一为苦、寒。

**1.1.3 数据统计与分析** 通过Excel建立《中医方剂大辞典》中含中药连翘的方剂数据库。①描述性分析<sup>[24]</sup>:采用了Microsoft Excel 2016进行相关数据的记录,并使用SPSS Statistics 26.0软件对数据里的药物频次和方剂主治疾病等进行描述性分析。②关联规则分析<sup>[25]</sup>:使用IBM SPSS Modeler 18.0软件的Apriori算法,对药物进行关联分析,从而得到《中医方剂大辞典》中含中药连翘药对组方常配伍药物。③复杂网络分析<sup>[26]</sup>:运用Gephi 9.2软件构建复杂网络,根据边的权重值渲染边的粗细,权重值越大,边越粗,且越重要的节点越接近网络的中心点,对复杂网络的拓扑特征参数予以说明,并运用软件中Louvain分群算法对核心药物进行聚类;④聚类分析<sup>[27]</sup>:使用Origin 2021软件对统计频数较高的药物进行系统聚类,变量之间的相似性测度选用Pearson相关系数;⑤因子分析<sup>[28-29]</sup>:采用SPSS Statistics 26.0软件降维模块进行主成分因子分析,运用KOM检验和Bartlett球形检验对因子进行适应型检验。

### 1.2 网络药理学

**1.2.1 连翘相关靶点筛选** 通过中药系统药理学

数据库与分析平台(TCMSP)<sup>[30]</sup>寻找连翘组成成分,根据口服利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18初步筛选以获得活性化合物。将筛选出的活性成分输入PubChem网站(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)<sup>[31]</sup>,下载其SMILES格式文件后,上传至SwissTargetPrediction数据库<sup>[32]</sup>(<http://swisstargetprediction.ch/>),选择Probability=1的靶点,Similarity Ensemble Approach<sup>[33]</sup>数据库(SEA,<http://sea.bkslab.org/>),选择MaxTC=1的靶点,取二者并集,再通过Universal Protein<sup>[34]</sup>(UniProt,<https://www.uniprot.org/>)筛选人类(homo sapiens)靶蛋白。

**1.2.2 抗炎相关靶点筛选** 以“anti-inflammatory”为关键词,挖掘GeneCards<sup>[35]</sup>数据库(<https://www.genecards.org>),人类孟德尔遗传数据库(OMIM,<http://www.omim.org>),Comparative Toxicogenomics Database<sup>[36]</sup>数据库(CTD,<http://ctdbase.org/>),GenCLiP 3数据库<sup>[37]</sup>(<http://ci.smu.edu.cn/genclip3/analysis.php>)中抗炎的潜在靶点,合并4个数据库靶点后,删除重复值得到抗炎靶点。

**1.2.3 数据统计与分析** ①连翘-抗炎靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建:为明晰连翘相关靶点与抗炎靶点间的相互作用,将二者靶点取交集并提交至STRING 11.0数据库<sup>[38]</sup>(<https://string-db.org>),构建PPI网络模型,将生物种类设定为“Homo sapiens”,最小互相作用得分设定为“high confidence”(≥0.7),其余设置均为默认设置,得到PPI网络。②连翘成分-抗炎靶点功能与通路的富集分析:将连翘抗炎的靶点录入Metascape<sup>[39]</sup>平台(<http://metascape.org/gp/index.html>),设定物种为“Homo sapiens”设置P<0.01,Min Overlap为3,Min Enrichment为1.5,分析基因本体(GO),分子功能(MF),生物过程(BP),京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路及细胞成分(CC),保存数据结果并采用Origin Lab 2021对数据进行可视化。③连翘成分-抗炎靶点-通路网络图的构建:将 $-\lg P$ 排名前20的通路及相关成分、靶点导入运用Cytoscape 3.8.2,利用Cytoscape 3.8.2内置工具分析有效成分及靶点的网络拓扑参数,并构建连翘成分-抗炎靶点-通路网络图。本研究的整体思路见图1。

## 2 结果

**2.1 高频用药分析** 2 245首含连翘的方剂,涵盖512味中药,用药频次共计27 314次。其中高频药物(频次≥400次)共17味,累计使用频次13 068次。在17味高频药物中,与连翘配伍使用最多的是甘草

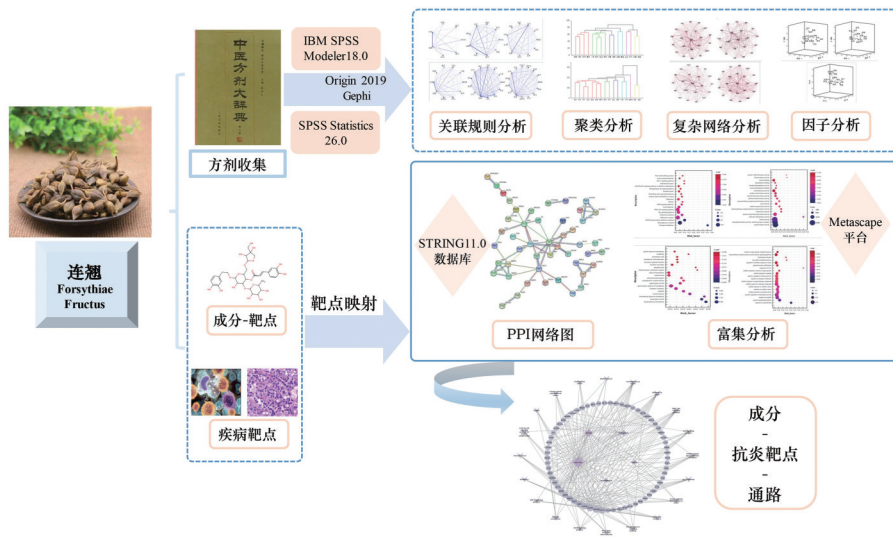


图1 含连翘的组方规律及其抗炎机制研究思路流程

Fig. 1 Thought flow of research on prescription law and anti-inflammatory mechanism of Forsythiae Fructus

1 483次(66.06%),其次是黄芩964次(42.92%),当归842次(37.49%),防风837次(37.27%),其余药物与连翘配伍均少于800次,见表1。

表1 含连翘方剂的常用药物使用情况(频数≥400次)

Table 1 Common prescription herbs containing Forsythiae Fructus use conditions (frequency≥400 times)

No.	中药名称	频数/次	使用频率/%	No.	中药名称	频数/次	使用频率/%
1	连翘	2 245	100.00	10	地黄	560	24.94
2	甘草	1 483	66.06	11	薄荷	554	24.68
3	黄芩	964	42.94	12	赤芍	538	23.96
4	当归	842	37.51	13	荆芥	512	22.81
5	防风	837	37.28	14	金银花	507	22.58
6	栀子	719	32.03	15	大黄	489	21.78
7	桔梗	711	31.67	16	川芎	477	21.25
8	黄连	605	26.95	17	玄参	439	19.55
9	牛蒡子	586	26.10				

注:使用频数为2 245首方剂中该药物或疾病出现的次数,使用频率=使用频数/方剂数×100%(表2同)。

2.2 含连翘方剂主治疾病分布情况 2 245首含有连翘的方剂共计主治病证456种(频数共2 642次),按照《中医方剂大辞典》第十一册病证索引页分为29大类(频数共2 641次),其中频次较高的有8类(频次≥150次),依次为“痈疽、疮疡”类587次(22.23%),“儿科病证”类469次(17.76%),“皮肤科病证”类204次(7.72%),“眼科病证”类190次(7.19%),“瘰疬、结核、流注”类156次(5.91%),“气血津液病证”类155次(5.87%),“天行”类152次

(5.76%),“口腔科病证”类150次(5.68%),见表2。

表2 含连翘方剂病证分类统计情况(频数≥40次)

Table 2 Classification statistics of diseases and syndromes of prescriptions containing Forsythiae Fructus (frequency≥40 times)

No.	疾病	病症分类	频数/次	频率/%
1	痘疮	儿科病证	251	9.50
2	麻疹	儿科病证	135	5.11
3	瘰疬	瘰疬、结核、流注	125	4.73
4	痈疽	痈疽、疮疡	124	4.69
5	疮疡	痈疽、疮疡	97	3.94
6	喉痹	喉科病证	79	2.99
7	翳障	眼科病证	53	2.01
8	便血	气血津液病证	45	1.70
9	疔疮	痈疽、疮疡	42	1.59
10	梅毒	皮肤科病证	41	1.55

2.3 基于关联规则Apriori算法组方规律分析 运用IBM SPSS Mmodeler 18.0对高频药物进行Apriori算法,设置最低条件支持度(S)30%,最小规则置信度(C)80%,最大前项数3,提升度(L)大于1.0。研究显示,连翘常与清热药、补虚药、解表药、化痰药合用,其中连翘配伍使用频率最高的是当归、黄芩、甘草。

2.3.1 连翘-黄芩药对深度分析 黄芩清热燥湿、泻火解毒,连翘清热解毒、疏散风热,二者合用可达泻火燥湿、清解热毒之功。当支持度≥50%时,得出核心药物组合为“连翘-黄芩-甘草-栀子”。当支持度≥30%时,配伍白芷、羌活、防风等增解表透邪、胜湿止痛之效;配伍黄连等清热燥湿、泻火解毒;配伍当

归活血补血。

**2.3.2 连翘-当归药对分析** 当归补血活血,与连翘合用可达清热散结、活血解毒之效。当支持度 $\geq 50\%$ 时,得出核心药物组合为“连翘-当归-甘草-防风”。当支持度 $\geq 30\%$ 时,配伍赤芍清营凉血、祛瘀止痛;配伍桔梗宣肺利咽、祛痰排脓;配伍栀子清热利湿、凉血解毒;配伍川芎活血行气、祛风止痛;配伍地黄清热凉血、养阴生津;配伍黄连、黄芩苦寒燥湿、清热解毒;配伍防风疏通壅滞、祛风解表。

**2.3.3 痈疽、疮疡病证用药关联规则分析** 当设置支持度 $\geq 38\%$ 时展现出核心药物组合为“连翘-甘草-金银花-当归”,诸药合用适用于痈疽、疮疡、乳痈等属邪热入里、热盛血瘀者。若为火毒炽盛、内燔营血,可配伍大黄、栀子、黄芩等。若痰热蕴结而见肺痈吐脓,可配伍桔梗祛痰排脓。若疮痈内陷不起,可配伍升麻等托毒排脓。

**2.3.4 眼科病证用药关联规则分析** 设置支持度 $\geq 60\%$ 时展现出其核心药物组合为“连翘-甘草-黄芩-当归”,诸药合用表里双解,多用于目赤肿痛、翳障、针眼等属火热瘀滞者。若热毒内盛而深入营血,可配伍赤芍、黄连、大黄等清热凉血解毒。若属风热上攻头目,可配伍防风、菊花、薄荷等疏风散热药。

**2.3.5 天行病证用药关联规则分析** 当设置支持度 $\geq 35\%$ 时展现出其核心药物组合为“连翘-甘草-薄荷-金银花”,诸药相伍取银翘散之意,适用于瘟疫初起、瘟毒里热不解、瘟毒斑疹等。天行时疫多由表及里,故常配伍荆芥、防风以祛风解表、疏散瘟毒。若天行时疫属湿热蕴肺者,可配伍黄连、黄芩等以清热燥湿。若天行时疫属邪毒闭肺、气血两燔者,可配伍栀子、赤芍、地黄等以清热凉血。

### 2.4 连翘高频病证的聚类分析举隅

**2.4.1 痈疽、疮疡病证聚类分析** 对使用频数 $\geq 111$ 次的16味高频药物进行聚类分析,得到1组多味药物聚合组和4组药对及单味药金银花,见图2。分别是C1,祛风解表药(防风、羌活、白芷)+清热凉血药(赤芍、黄连)+宣肺利咽药(桔梗、牛蒡子),多用于痈疽、疮疡病症属外风侵袭、痰热蕴结者;A1,疏风清热、清热解毒药(连翘)+调理解毒药(甘草),此组合与关联规则具有一致性;A2,清热凉血、泻火解毒药(黄芩、栀子),多用于痈疽、疮疡病证属三焦湿热偏甚者;A3,气血双补药(当归、黄芪),多用于痈疽、疮疡病症属久病难溃、久溃不敛者;A4,通腑解毒药(大黄)+发表透疹药(升麻),多用于痈疽、疮疡病症属邪热炽盛、疮痈内陷不起者。

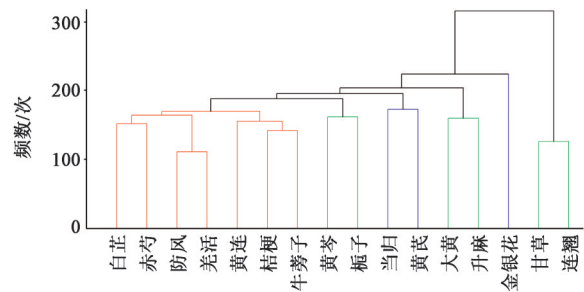


图2 痈疽、疮疡病证高频药物聚类分析(使用频数 $\geq 111$ 次)

Fig. 2 Cluster analysis of high-frequency herbs for "sores, ulcers and carbuncle" (frequency $\geq 111$  times)

**2.4.2 眼科病证聚类分析** 对使用频数 $\geq 40$ 次的16味药物进行系统聚类,得到2组多味药物聚合组和4组药对,见图3。分别是C1,疏散风热,清利头目药(薄荷)+清热泻火药(栀子、赤芍、黄芩),与驱风散热饮子加减方相似,多用于眼科病证属火热亢盛者;C2,活血祛风药(川芎)+祛风解表药(荆芥、羌活、菊花),与清神散结构相似,多用于眼科病证属外风侵袭者;A1,泻热通腑药(大黄)+宣肺利痰药(桔梗),多用于眼科病证兼有痰热壅盛者;A2,清热凉血药(黄连、地黄),地黄得黄连,滋阴而不腻胃,黄连得地黄,清热而不伤阴,可用于一切实火热毒所致目疾;A3,祛风解表药(防风)+活血补血药(当归),疏散之中寓温养之品,散不伤表;A4,疏风散热、清热解毒药(连翘)+调理解毒药(甘草),此组合与关联规则具有一致性。

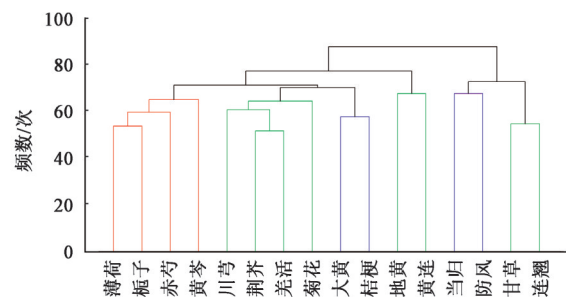


图3 眼科病证高频药物聚类分析(使用频数 $\geq 40$ 次)

Fig. 3 Cluster analysis of high-frequency herbs for ophthalmic diseases (frequency $\geq 40$  times)

**2.4.3 天行病证聚类分析** 选取使用频数 $> 20$ 次的16味高频药物进行聚类分析,得到3组多味药物聚合组和1组药对及单味药连翘、甘草,见图4。分别是C1,疏散风热药(薄荷)+清透气分热药(淡竹叶)+开宣肺气药(桔梗),提示其主要用于天行属湿热疫毒壅盛,病在气分者;C2,清热凉血药(地黄、玄参、赤芍),多用于天行日久,血热壅滞者;C3,清泻三焦药(大黄、栀子、黄芩、黄连)+祛风解表药(荆芥、防

风),与黄连上清丸结构相似,提示其主要用于天行日久属风热壅盛,表里俱实之证;A1,疏风散热、清热解药(牛蒡子、金银花),多用于天行温病初起、温病发斑者。

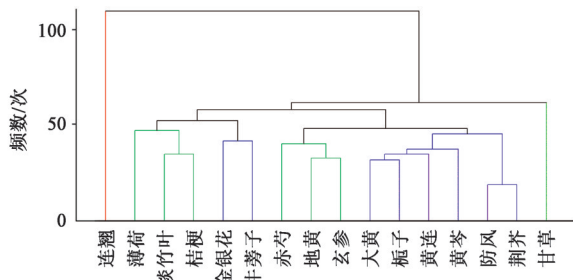


图4 天行类病证高频药物聚类分析(使用频数≥22次)

Fig. 4 Cluster analysis of high-frequency herbs for epidemic (frequency≥22 times)

**2.5 复杂网络分析** 此网络中平均节点度为102.625,515个节点中大于平均节点度的共有212个。筛选节点度≥300的中药,得到23味核心配伍药物,网络中平均节点度为355.391,进一步分析可以看出,甘草、当归、黄芩、地黄、防风、大黄、栀子、黄连、桔梗、赤芍是网络中大于平均节点度的10味中药,为含连翘组方常配伍药物,见表3。

**2.5.1 痈疽、疮疡病证高频用药复杂网络分析** 当复杂网络筛选节点度设置≥155,得到20味组方核心配伍药物,网络中平均节点度为190.90。根据模块性进行分组,得到4组模块,分别是模块一:宣肺利咽、祛痰排脓药(桔梗)+凉血解药(玄参)+升解表退热药(柴胡),多用于痈疽、疮疡病症属痰热蕴结、痈脓内陷者;模块二:清三焦火热药(黄芩、黄连、栀子、黄柏),与聚类分析A2结果相似,为黄连解毒汤

基本方,多用于痈疽、疮疡病症属三焦火毒较甚者;模块三:清热泻火、凉血解药(金银花、赤芍、天花粉、地黄)+补血活血药(当归)+消肿排脓药(白芷),清泄之中寓温补之品,防清泄太过伤及正气,多用于痈疽、疮疡病症属邪热炽盛、脓内壅者;模块四:清热解药(连翘、甘草、大黄)+疏通壅滞药(防风、羌活、独活)+敛疮生肌、托毒排脓药(黄芪),多用于痈疽、疮疡病症属热毒蕴结、久溃不敛者。

**2.5.2 眼科病证高频用药复杂网络分析** 运用复杂网络分析,当复杂网络筛选节点度设置为≥120时,得到22味组方核心配伍药物,此网络中平均节点度为138.82。根据模块性进行分组,得到4组模块,分别是模块一:清热燥湿药(黄连、黄柏、龙胆)+凉血解药(玄参)+理气宽中药(枳壳),多用于眼科病证属湿热火毒者;模块二:清热泻火药(连翘、黄芩、地黄)+祛风解表药(防风、羌活、白芷)+活血药(当归、川芎)+调和解毒药(甘草),取芍菊上清丸主要结构,可用于眼科病证属一切风热蕴结者;模块三:清热明目药(决明子、木贼、菊花),与菊花决明散结构相似,多用于眼科病证属风热壅盛、目赤生翳者;模块四:清热凉血药(赤芍、栀子、大黄)+解表散邪(荆芥、薄荷),与聚类分析C1结果相似,多用于眼科病证属风热郁滞表里,头目不清者。

**2.5.3 天行病证高频用药复杂网络分析** 筛选节点度≥55的中药,得到21味组方核心配伍药物,网络中平均节点度为102.762。根据模块性进行分组,得到4组模块,分别是模块一:清三焦火热药(黄芩、栀子、黄连、大黄),与聚类分析C3结果一致,取栀子金花丸、黄连解毒汤之意;模块二:清热凉血药(赤

表3 含连翘方剂组方药物的网络拓朴性质分析(节点度≥300)

Table 3 Analysis of network topological properties of prescription herbs containing Forsythiae Fructus (degree≥300)

No.	中药	节点度	紧密度	特征向量中心度	No.	中药	节点度	紧密度	特征向量中心度
1	连翘	514	1.000	1.000	12	玄参	348	0.756	0.898
2	甘草	429	0.858	0.965	13	川芎	345	0.753	0.899
3	当归	394	0.811	0.948	14	金银花	343	0.750	0.876
4	黄芩	391	0.807	0.942	15	薄荷	342	0.749	0.899
5	地黄	381	0.794	0.935	16	羌活	334	0.741	0.900
6	防风	372	0.784	0.934	17	白芷	331	0.737	0.896
7	大黄	366	0.776	0.917	18	荆芥	324	0.730	0.885
8	栀子	360	0.769	0.912	19	黄柏	319	0.725	0.879
9	黄连	356	0.765	0.905	20	木通	307	0.713	0.858
10	桔梗	356	0.765	0.909	21	牛蒡子	304	0.710	0.827
11	赤芍	355	0.764	0.918	22	枳壳	303	0.709	0.864

芍)+补血活血药(当归),多用于天行时疫属热入血分,耗伤阴血者;模块三:解表散邪药(桔梗、薄荷、牛蒡子、荆芥穗、防风、荆芥)+清气分热药(连翘、金银花)+清血分热药(地黄、玄参、牡丹皮、水牛角)+调和解毒药(甘草),取牛蒡解肌汤、银翘散、清瘟败毒饮之意,多用于天行时疫属气营两燔者;模块四:芳香化浊药(广藿香)+清热解暑、渗利小便药(滑石),多用于天行时疫属外感湿热者。

## 2.6 因子分析

**2.6.1 痈疽、疮疡高频用药因子分析** 对频数≥111次的高频药物进行分析,可得到6个公因子。*F1*白芷、防风、羌活、桔梗祛风解表、祛痰排脓组合,与聚类分析C1组合相似,提示适用于痈疽、疮疡病症属外风侵袭、热痰内阻者;*F2*黄连、黄芩、栀子黄连解毒汤组合,与聚类分析A2组合、复杂网络分析模块2相似;*F3*大黄、升麻为通腑解毒、发表透疹组合,与聚类分析A4组合结果一致;*F4*当归、牛蒡子疏散风热、活血补血组合,疏散之中寓温补之品,防疏散太过伤及正气,提示适用于痈疽、疮疡病症属风热侵袭者;*F5*赤芍、金银花为清热泻火、凉血解毒组合,提示适用于痈疽、疮疡病症属热壅血瘀者;*F6*甘草、黄芪为补脾益气、托毒排脓组合,提示适用于痈疽、

疮疡病症属气虚久病难溃、久溃不敛者。

**2.6.2 眼科病证高频用药因子分析** 对频数≥40次的高频药物进行分析,可得到5个公因子。*F1*大黄、栀子、黄芩、桔梗为清热泻火组合,多用于眼科病证属实火蕴热积毒,大便秘结,发热烦躁者;*F2*防风、荆芥、羌活疏风解表组合,适用于眼科病证属外风侵袭者;*F3*薄荷、赤芍、菊花疏散风热、凉血解毒组合,多用于眼科病症属风热上攻者;*F4*川芎、甘草、黄连为清热散瘀、调和解毒组合,可用于眼科病症属血热瘀滞者;*F5*当归、地黄补血活血、清热凉血组合,可用于眼科病证属血虚内热者。

**2.6.3 天行病证高频用药因子分析** 对频数≥20次的药物进行分析,可得到5个公因子。*F1*大黄、黄连、黄芩、栀子清三焦火组合,与聚类分析C3和复杂网络分析模块1相类似;*F2*薄荷、淡竹叶、甘草、桔梗清肺卫气分热组合,与聚类分析C1结果相类似,且*F1*+*F2*结构与名方凉膈散结构相似;*F3*防风、荆芥解表散邪组合,适用于天行病证初起,或用于透散瘟疫邪毒,*F1*+*F3*的结构与聚类分析C3结果相一致;*F4*赤芍、地黄、玄参清热凉血组合,与聚类分析C2结果相类似;*F5*金银花、牛蒡子疏散风热组合,与聚类分析A1结果相类似,见表4,图5。

表4 高频病证公因子信息

Table 4 Common factor information of high frequency disease

公因子	痈疽、疮疡病证		眼科病证		天行病证	
	因子贡献率/%	药物	因子贡献率/%	药物	因子贡献率/%	药物
<i>F1</i>	13.346	白芷、防风、羌活、桔梗	14.198	大黄、栀子、黄芩、桔梗	13.897	大黄、黄连、黄芩、栀子
<i>F2</i>	10.518	黄连、黄芩、栀子	11.639	防风、荆芥、羌活	13.573	薄荷、甘草、淡竹叶、桔梗
<i>F3</i>	9.551	大黄、升麻	11.456	薄荷、赤芍、菊花	11.854	防风、荆芥
<i>F4</i>	9.367	当归、牛蒡子	9.061	川芎、甘草、黄连	11.270	赤芍、地黄、玄参
<i>F5</i>	8.923	赤芍、金银花	8.991	当归、地黄	9.568	金银花、牛蒡子
<i>F6</i>	8.201	甘草、黄芪				

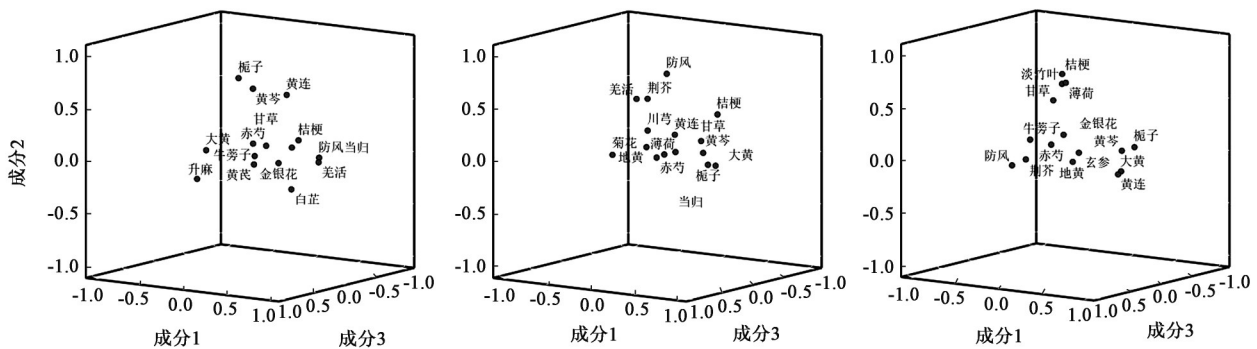


图5 高频病证因子分析载荷

Fig. 5 Factor analysis load chart of high frequency disease

**2.7 连翘抗炎PPI网络图构建** 利用TCMSP数据库,筛选后获得23个具有较高活性的化合物,如黄芩素、山柰酚、木犀草素、槲皮素、远志咕吨酮I等。基于SwissTargetPrediction和SEA平台筛选获得65个潜在靶点。与疾病数据库中抗炎的相关靶点进行比对,最终筛选出63个可能与连翘抗炎相关的靶点,并通过STRING数据库构建高可信度PPI网络(线条颜色表示相互作用证据的类型),包含61个节点和64个边缘,平均局部聚类系数0.504,PPI富集P值为 $1.83 \times 10^{-7}$ 。

**2.8 连翘抗炎靶点功能与通路的富集分析** 应用Metascape数据平台对连翘抗炎相关靶点进行GO富集分析,借助Origin Lab 2021对结果可视化(每个气泡图中的气泡的大小代表了该条目的基因数目,从冷色到暖色代表了从大到小的 $-\lg P$ 值)。通过KEGG通路分析得到了通路159条,包括氮素代谢、癌症的蛋白多糖、癌症的转录失调等;MF分析共得到57条结果,相关靶点抗炎的功能主要富集于蛋白激酶活性、磷酸转移酶活性、醇基为受体等;CC富集结果得到37条,主要包括细胞基膜、细胞的基底部分、基底外侧质膜等;BP富集结果共得到399条,主要与对 $\beta$ 淀粉样蛋白的反应、蛋白质自磷酸化、对肽的反应等生物过程相关。

**2.9 连翘活性成分-抗炎靶点-通路网络** 将上述所得到的化合物、作用靶点和KEGG通路信息导入Cytoscape软件中构建“连翘活性成分-靶点-通路”网络。在输出的网络中,以不同颜色的节点表示化合物、靶点以及作用通路,其中菱形节点代表连翘与前20通路相关的活性成分,圆形节点代表作用靶点,倒三角形代表作用通路。通过Cytoscape 3.8.2内置的Network Analyzer分析连翘抗炎网络拓扑性质,该网络具有节点90个,边231条,紧密度0.585,预测槲皮素为连翘抗炎主要成分(节点度56),其次为木犀草素、山柰酚。磷脂酰肌醇-3激酶调节亚基1(PIK3R1)和蛋白激酶B1(Akt1)在网络中的节点度为18,预测PIK3R1,Akt1皆为连翘抗炎的最主要靶点。而表皮生长因子受体(EGFR),1型胰岛素样生长因子受体(IGF1R),肝细胞生长因子受体(MET)等亦为相对重要的靶点。

### 3 讨论

连翘在中医领域里存在极高的应用价值,为临床常用中药之一,具有清热解毒、消肿散结、疏散风热等多种功效。现代药理研究表明<sup>[40]</sup>,连翘还具有抗菌、解热抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、保肝、降

血脂活性以及改善胃肠道动力障碍等多种药理作用。本研究显示连翘的临床应用广泛,其主治的中医疾病涉及痘疮、麻疹、瘰疬、痈疽、疮疡、喉痹、翳障、便血、疔疮、梅毒等,涵盖456种中医疾病,可按《中医方剂大辞典》书中索引分为29大类,其中使用频率较高的有6类,包括“痈疽、疮疡”类,“气血津液病证”类,“天行”类,“眼科病证”类,“儿科病证”类以及“外感病证”类,与临床实际相吻合。在录入的2245首含连翘组成方剂中,共涉及512味中药,常与补虚药、解表药、清热药、化痰止咳平喘药合用,如甘草、黄芩、当归等补气养血之品,防风、牛蒡子等祛风解表、疏散风热之品,栀子、黄连等清热燥湿、泻火解毒之品以及桔梗宣肺利咽、化痰止咳之品。

基础分析后,本研究将图1所含核心药物组合,选取具有代表性的药物组合“连翘-黄芩”“连翘-当归”进行了深入分析,分析结果可得到两个核心药物组合,其中“连翘-黄芩-甘草-栀子”药物组合多为清热燥湿、泻火解毒之品,如《珍珠囊》云:“连翘之用有三:泻心经客热,一也;去上焦诸热,二也;为疮家圣药,三也。”由此可知连翘善清上焦、心经火热,而《本草汇言》谓黄芩“气清而亲上,味重而降下,此剂味虽苦,而有泄下之理,体质枯飘,而有升上之情,故善能治三焦之火者也”,故连翘、黄芩、栀子均为清热泻火良药,连翘善去上焦诸热,黄芩、栀子善治三焦之火,解热病心烦,再添甘草以清热解毒,调和诸药之性,四味合用对一切实热病证皆具良效,如书中牛黄上清丸、龙胆泻肝汤、四物凉膈散等。“连翘-当归-甘草-防风”药物组合以祛风解表、清热解毒、活血补血之品组成,又有《主治秘诀》言:“当归,其用有三:心经本药一也,和血二也,治诸病夜甚三也。”连翘可泻心经客热,当归为心经本药之一,既可补养心血,又可防清热燥泻之剂药性太过,同时伍防风以祛风解表,甘草以清热解毒,对于伤寒遗毒不散,热毒入于心经等证候疗效较佳,如书中蠲毒流气饮、黄连泻心汤、四七气汤等。

此外,本研究从高频病证中选取较具代表性的“痈疽、疮疡”“眼科病证”以及“天行”为主要的研究对象构建关联规则、聚类分析、复杂网络分析以及因子分析,旨在提取相应疾病的治法方药等信息。痈疽、疮疡类病证发病之病理因素为火热,主要发病机理多因卫气不固而致邪毒入体,或因素体气虚而致血凝通行不畅而发肿痛<sup>[41-42]</sup>,因而方中多用连翘配伍金银花、黄芩、黄连等清热之品,并辅以当归

等活血化瘀药,或防风、羌活等解表透毒药,颇能切中病机。眼科病证种类丰富,证型多样,在本研究中,笔者发现连翘多用于目赤肿痛、暴风客热、翳障等疾病属实热者<sup>[43]</sup>,因而方中多用连翘配伍黄连、玄参、赤芍等清热凉血解毒药,辅以川芎、当归等活血药及防风、羌活、荆芥等疏风解表药。天行病症发病多为温热之邪与天地之间六气错杂秽恶而酿成瘟疫<sup>[44]</sup>。吴又可《温疫论》中描述其特征是起病急、病势凶、传变迅速,在发病过程中则可由疫毒转化出现发热、咳嗽、瘀肿等不同症状,存在湿毒、热毒、瘀毒等不同的病性,可分为暑燥疫、温毒疫和湿毒疫等不同证型<sup>[45-47]</sup>,因而方中多用连翘配伍金银花、黄芩、大黄等清热解毒之品;辅以防风、荆芥等解表散邪之品,或广藿香、滑石等化浊利湿之品。

由此可知,针对不同病证,连翘可展现各种各样的不同配伍,但其中皆常配伍黄芩、当归、甘草治疗,说明不同病证在其发展变化中出现了大致相同的病机,即病证虽不尽相同,但在需清热解毒的同时皆不可缺少益气养血和疏风散邪药物的辅佐,故而在治疗上存在一定的共性,反映了连翘治疗不同疾病时的用药规律和配伍特点,符合中医在诊疗中“异病同治”的基本思想及“扶正祛邪”的指导原则;针对同种病证,亦可因疾病的发展阶段和类型不同而配伍不同药物进行治疗,体现中医诊治的“同病异治”的思想以及“辨证施治”的基本原则。

炎症是机体受到外界刺激、损伤时做出的自主防御性反应,具体表现为红肿热痛和功能障碍,过度和持续的炎症反应会引起慢性炎症的发生,导致机体生理性损伤进而引起一系列炎症相关疾病的发生<sup>[48]</sup>,如癌症、类风湿性关节炎,慢性阻塞性肺病等。从现代医学的角度上来讲,病与致病菌入侵在局部引起的炎症反应相关,抗炎是连翘清热解毒的重要机制<sup>[49-51]</sup>。本研究显示,连翘的活性成分槲皮素、木犀草素、山柰酚均可直接作用于PIK3R1, Akt1, EGFR 3个抗炎靶点。PPI蛋白互作网络表明, PIK3R1, Akt1, EGFR 3个靶点与其他抗炎靶点间也存在交互作用。KEGG通路富集分析结果也表明, PIK3R1与Akt1靶点各涉及17条通路, EGFR涉及16条通路,但三者靶点富集的通路存在proteoglycans in cancer, PI3K/Akt, EGFR酪氨酸激酶抑制剂抵抗等15条重合通路,进一步说明了连翘活性成分-抗炎靶点-信号通路网络交互的复杂性。当设置MaxTC和Probability均为1的筛选条件时,仅显示槲皮素作用于PIK3R1, Akt1, EGFR靶点,表

明槲皮素是连翘抗炎最主要的活性物质。

槲皮素具有强大的抗炎和抗氧化能力,还具有抗癌、改善记忆力和心血管功能等作用,其抗炎机制可能与抑制炎症细胞因子和炎症酶有关<sup>[52]</sup>。如SATO等<sup>[53]</sup>学者认为槲皮素通过降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和环氧化酶-2(COX-2)的表达水平,抑制c-Jun N-端激酶(JNK)和核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化,从而对巨噬细胞和脂肪细胞中促炎细胞因子产生抗炎作用。木犀草素可调节炎症的各种介质,并改变与炎症有关的各种信号传导途径<sup>[54-55]</sup>。如AZIZ等<sup>[56]</sup>研究表明,木犀草素作为NF- $\kappa$ B和激活蛋白-1(AP-1)信号传导的上游调节剂,可以上调上游蛋白质,并抑制ATP结合到脾脏酪氨酸激酶(Syk)/原癌基因酪氨酸蛋白激酶(Src)结合口袋中,改变信号转导和转录激活因子3(STAT3),干扰素调节因子1(IRF-1),NF- $\kappa$ B和AP-1等转录激活途径。此外,山柰酚抗炎作用机制主要包括调节促炎酶的活性和炎症相关基因表达,抑制转录因子、黏附分子以及基质金属蛋白酶等<sup>[57]</sup>。LEE等<sup>[58]</sup>研究发现,山柰酚可通过抑制活化的T细胞中的移动相关蛋白-1(MRP-1)活性来调节T细胞活化,从而在体内显示出对T细胞介导的疾病的保护作用。HOFER等<sup>[59]</sup>学者认为山柰酚的免疫调节活性与多个免疫学相关靶标的协同作用有关,而免疫抑制作用可能在以T细胞为主的环境中更为相关。

PIK3R1为调节亚基PIK3R1和p110催化亚基的异二聚体,在相互作用中可增强PI3K活性和细胞迁移,PI3K/Akt信号级联,与发育障碍、人类免疫缺陷、癌症等疾病的发生发展相关<sup>[60]</sup>。Akt1是一种关键的调节激酶,是PI3K/Akt信号转导通路上的主要因子,在信号通路中具有承上启下的作用,是PI3K控制细胞增殖、存活和细胞周期的主要下游靶蛋白,同时磷酸化的Akt还可调控下游因子介导炎症反应<sup>[61]</sup>。JIA等<sup>[62]</sup>学者研究表明, Akt1与抑制细胞在炎症和癌症中的抑制功能相关,而PI3K/Akt通路可通过抑制促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路和环腺苷酸依赖性转录因子(ATF-2)和早期生长反应蛋白1(EGR-1)的激活来负调控巨噬细胞中固有层(LP)和炎性细胞因子的脂多糖(LPS)诱导。EGFR是一种与表皮生长因子结合的细胞表面蛋白,可刺激表皮细胞生长,抑制其分化,抑制炎症并加速创面愈合<sup>[63]</sup>。磷酸化的受体募集衔接子蛋白,继而激活复杂的下游信号传导级联,包括PI3K/Akt, 1-磷脂

酰肌醇4,5-二磷酸磷酸二酯酶(PLC $\gamma$ )/蛋白激酶C(PKC), STATs/NF- $\kappa$ B等,在细胞的增殖、分化和迁移中起着重要作用,与众多慢性、炎症疾病的进展密切相关<sup>[64-66]</sup>。本研究表明连翘主要通过 proteoglycans in cancer, pathways in cancer, PI3K/Akt signaling pathway/EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance等信号通路发挥抗炎作用。靶点与富集分析结果表明,连翘中抗炎活性成分可能通过抑制转录因子、调节蛋白激酶、磷酸转移酶活性、氧化还原酶、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶等酶活性和炎症相关基因表达,发挥抗炎作用。这对后期深入研究连翘及其组方抗炎机制提供了一定的理论参考。

本研究对《中医方剂大辞典》中含连翘方剂的组方用药规律进行了分析与探讨,明确了含连翘方剂的主治病证及相关药物配伍规律,充分体现了连翘在具体病证中发挥的独特功效与优势。同时运用网络药理学的方法预测连翘抗炎作用的潜在靶点及机制,发现连翘的同一活性成分可调控不同靶点,而同一靶点可作用于不同的生物学过程及信号通路,体现了连翘多通路、多靶点联合作用的抗炎特点,为发掘连翘的潜在作用机制提供了新的方向,指导连翘中医临床合理应用、中药新药及保健食品的研发具有重要意义。但本研究主要集中在理论方面的探讨,对连翘相关数据挖掘的药效成分、作用靶点及作用机制方面还有待进行实验验证或深入研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] ZHAO L, LI W, DAI S J, et al. Alkaloids bearing rare skeletons from Forsythia with anti-inflammatory and anti-viral activities *in vitro* [J]. *Phytochemistry*, 2021, 186: 112739.
- [2] WANG D H, WANG M Y, SHEN W H, et al. Analysis of chemical compounds and toxicological evaluation of *Forsythia* leaves tea [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2021, 30(2): 305-314.
- [3] LV H, YAN C, DENG L, et al. Role of MicroRNAs in protective effects of forsythoside a against lipopolysaccharide-induced inflammation in bovine endometrial stromal cells [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 642913.
- [4] WU P Y, LI T M, CHEN S I, et al. Complementary Chinese herbal medicine therapy improves survival in patients with pemphigus: a retrospective study from a Taiwan-based registry [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:

594486.

- [5] YU J, CHO E, KWON H, et al. Akt and calcium-permeable AMPA receptor are involved in the effect of pinorensin on amyloid  $\beta$ -induced synaptic plasticity and memory deficits [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 184: 114366.
- [6] WANG X, LI X, WANG X, et al. Experimental study of forsythoside A on prevention and treatment of avian infectious bronchitis [J]. *Res Vet Sci*, 2021, 135: 523-531.
- [7] MA Q, LI R, PAN W, et al. Phillyrin (KD-1) exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153296.
- [8] HE Y, ZHENG X, SIT C, et al. Using association rules mining to explore pattern of Chinese medicinal formulae (prescription) in treating and preventing breast cancer recurrence and metastasis [J]. *J Transl Med*, 2012, 10Suppl 1(Suppl 1): S12.
- [9] GOKHBERG L. Use AI to mine literature for policymaking [J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 360.
- [10] NGIAM K Y, KHOR I W. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): e262-e273.
- [11] 周远, 苏式兵. 中药复方配伍的研究方法及其进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 202-208.
- [12] 刘丽, 付先军, 李学博, 等. CNKI中医药数据挖掘的文献计量学分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(11): 3887-3893.
- [13] 许海玉, 侯文彬, 李珂, 等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6): 1-8.
- [14] GONG L, ZHOU H, WANG C, et al. Hepatoprotective effect of forsythoside a against acetaminophen-induced liver injury in zebrafish: coupling network pharmacology with biochemical pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113890.
- [15] 马忠英, 张迪, 孙金, 等. 连翘酯苷 A 通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 抑制 PC12 细胞缺氧/再复氧诱导的炎症反应 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.05.011.
- [16] 王越欣, 王梅, 李宁, 等. 连翘抗炎活性成分及作用机理研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, doi: 21.1546.R.20210406.0924.010.
- [17] 赵冰倩, 罗畅, 刘健新, 等. 连翘水提液体外对禽流感病毒增殖及炎症因子表达的抑制效应 [J]. *畜牧兽医*

- 学报,2020,51(6):1466-1474.
- [18] 聂承冬,阎新佳,温静,等. 基于分子对接和网络药理学的连翘抗肿瘤的作用机制分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(18):4455-4465.
- [19] 何喆,张琦,翁家俊,等.《中医方剂大辞典》中治疗痰饮方剂的用药规律[J]. 中成药,2020,42(5):1306-1310.
- [20] 官扬,曾文雪,胡慧明,等. 基于网络药理学探讨甘草-枳壳活性成分抗乳腺癌作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(8):219-227.
- [21] 李智彪,刘敏,杜建强,等. 民族药资源信息数据库与共享平台研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(5):1273-1275.
- [22] 张琦,翁家俊,陈浩,等. 基于数据挖掘的中成药治疗失眠的用药规律研究[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(12):1502-1507.
- [23] 朱海燕,翁家俊,杨宜花. 齐仲甫《女科百问》治疗月经病特色浅析[J]. 中医文献杂志,2021,39(2):23-25,41.
- [24] 何子璇,程敏乐,万鑫宇,等.《客尘医话》胎产病证用药规律分析[J]. 中医药导报,2020,26(12):97-100,104.
- [25] 宋亚刚,白明,崔琳琳,等. 基于数据挖掘探寻肝癌中医临床用药的宏观规律[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20210814.
- [26] 张伏芝,蒯亚东,雷蕾,等. 基于中医临床文献分析糖尿病周围神经病变的用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(13):199-205.
- [27] TANDAN M, ACHARYA Y, POKHAREL S, et al. Discovering symptom patterns of COVID-19 patients using association rule mining[J]. Comput Biol Med, 2021,131:104249.
- [28] 綦向军,陈新荣,莫嘉浩,等. 基于数据挖掘的中医药治疗大肠癌组方规律分析[J]. 中国中药杂志,2021,doi:10.19540/j.cnki.cjcm.20201127.501.
- [29] WAKABAYASHI S, OISHI N, SHINDEN S, et al. Factor analysis and evaluation of each item of the tinnitus handicap inventory[J]. Head Face Med, 2020,16(1):4.
- [30] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014,6:13.
- [31] KIM S, CHEN J, CHENG T, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces [J]. Nucleic Acids Res, 2021,49(D1):D1388-D1395.
- [32] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. Swiss Target Prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. Nucleic Acids Res, 2019,47(W1):W357-W364.
- [33] KEISER M J, ROTH B L, ARMBRUSTER B N, et al. Relating protein pharmacology by ligand chemistry [J]. Nat Biotechnol, 2007,25(2):197-206.
- [34] UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021 [J]. Nucleic Acids Res, 2021,49(D1):D480-D489.
- [35] CASSINARI K, ROVELET-LECRUX A, TURY S, et al. Haploinsufficiency of the primary familial brain calcification gene SLC20A2 mediated by disruption of a regulatory element [J]. Mov Disord, 2020,35(8):1336-1345.
- [36] DAVIS A P, GRONDIN C J, JOHNSON R J, et al. Comparative toxicogenomics database (CTD): update 2021 [J]. Nucleic Acids Res, 2021,49(D1):D1138-D1143.
- [37] WANG J H, ZHAO L F, WANG H F, et al. GenCLiP 3: mining human genes' functions and regulatory networks from PubMed based on co-occurrences and natural language processing [J]. Bioinformatics, 2019:btz807.
- [38] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. Nucleic Acids Res, 2019,47(D1):D607-D613.
- [39] ZHOU Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. Nat Commun, 2019,10(1):1523.
- [40] 田丁,史梦琪,王赟. 连翘挥发油化学成分及其药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2018,30(10):1834-1842.
- [41] 欧阳彦楚,欧阳厚淦,陈俊贤,等. 盱江医家龚廷贤《万病回春》痢症诊治思路探讨[J]. 中华中医药杂志,2020,35(7):3729-3731.
- [42] 陆玲,任威铭,吴承艳,等.《刘涓子鬼遗方》痢症治疗特色探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(8):1062-1064.
- [43] 魏鹏辉,邓陈英,刘英锋. 叶天士辨治目病特色探析[J]. 中华中医药杂志,2020,35(7):3572-3574.
- [44] 赵吉超,邓萍,章文春.《诸病源候论》瘟疫的病因病机及导引法探析[J]. 中华中医药杂志,2020,35(3):1113-1115.
- [45] ZHENG Y, JIN D, LIN J, et al. Understanding COVID-19 in Wuhan from the perspective of cold-dampness: clinical evidences and mechanisms [J]. Front Med (Lausanne), 2021,8:617659.

- [46] LEE D Y W, LI Q Y, LIU J, et al. Traditional Chinese herbal medicine at the forefront battle against COVID-19: clinical experience and scientific basis [J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153337.
- [47] 陈洁, 贾春华. 基于溯因推理的新型冠状病毒肺炎中医病因学探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(7): 533-538.
- [48] IOVINO L, THUR L A, GNJATIC S, et al. Shared inflammatory pathways and therapeutic strategies in COVID-19 and cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002392.
- [49] 张婷, 宋厚盼, 林也, 等. 黄连解毒汤之“清热解毒”药效与作用机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(11): 135-139.
- [50] 沈霞, 徐蓉蓉, 裴丽珊, 等. 基于网络药理学连翘清热解毒功效的分子机制研究[J]. *药学学报*, 2018, 53(11): 1834-1842.
- [51] 苗雨露, 张雯霞, 王玉娥, 等. 清热解毒类中药抗炎机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(9): 228-234.
- [52] JANTAN I, HAQUE M A, ARSHAD L, et al. Dietary polyphenols suppress chronic inflammation by modulation of multiple inflammation-associated cell signaling pathways [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 93: 108634.
- [53] SATO S, MUKAI Y. Modulation of chronic inflammation by quercetin: the beneficial effects on obesity [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 421-431.
- [54] LIN H W, LEE Y J, YANG D J, et al. Anti-inflammatory effects of Flos Lonicerae Japonicae water extract are regulated by the STAT/NF- $\kappa$ B pathway and HO-1 expression in virus-infected RAW264.7 cells [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(11): 2285-2293.
- [55] CHO Y C, PARK J, CHO S. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of luteolin-7-O-glucuronide in LPS-Stimulated murine macrophages through TAK1 inhibition and Nrf2 activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2007.
- [56] AZIZ N, KIM M Y, CHO J Y. Anti-inflammatory effects of luteolin: a review of *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 225: 342-358.
- [57] ALAM W, KHAN H, SHAH M A, et al. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing [J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4073.
- [58] LEE H S, JEONG G S. Therapeutic effect of kaempferol on atopic dermatitis by attenuation of T cell activity via interaction with multidrug resistance-associated protein 1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(8): 1772-1788.
- [59] HOFER S, GEISLER S, LISANDRELLI R, et al. Pharmacological targets of kaempferol within inflammatory pathways—a hint towards the central role of tryptophan metabolism [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(2): 180.
- [60] AI X, XIANG L, HUANG Z, et al. Overexpression of PIK3R1 promotes hepatocellular carcinoma progression [J]. *Biol Res*, 2018, 51(1): 52.
- [61] RIGGIO M, PERRONE M C, POLO M L, et al. AKT1 and AKT2 isoforms play distinct roles during breast cancer progression through the regulation of specific downstream proteins [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44244.
- [62] JIA A, WANG Y, WANG Y, et al. The kinase Akt1 potentiates the suppressive functions of myeloid-derived suppressor cells in inflammation and cancer [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 1074-1076.
- [63] SHANMUGAPRIYA K, KIM H, KANG H W. EGFR-conjugated hydrogel accelerates wound healing on ulcer-induced burn wounds by targeting collagen and inflammatory cells using photoimmunomodulatory inhibition [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111541.
- [64] RAYEGO-MATEOS S, RODRIGUES-DIEZ R, MORGADO-PASCUAL J L, et al. Role of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its ligands in kidney inflammation and damage [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 8739473.
- [65] ELKAMHAWY A, HASSAN A H E, PAIK S, et al. EGFR inhibitors from cancer to inflammation: discovery of 4-fluoro-N-(4-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)pyrimidin-5-yl)benzamide as a novel anti-inflammatory EGFR inhibitor [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 86: 112-118.
- [66] GONG K, GUO G, BECKLEY N, et al. Tumor necrosis factor in lung cancer: complex roles in biology and resistance to treatment [J]. *Neoplasia*, 2021, 23(2): 189-196.

[责任编辑 顾雪竹]