

本文引用: 邓文欣, 董 斐, 刘 流, 赵 屹. 基于复杂网络探究肺系疫病各阶段核心“症-药”关联及作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(8): 1459-1467.

## 基于复杂网络探究肺系疫病各阶段核心 “症-药”关联及作用机制

邓文欣<sup>1</sup>, 董 斐<sup>2</sup>, 刘 流<sup>1</sup>, 赵 屹<sup>1\*</sup>

1.北京中医药大学中医学院,北京 102488;2.北京中医药大学中医疫病研究院,北京 102488

**[摘要]** **目的** 通过整合肺系疫病的各阶段临床表现与中药复方,利用现代生命科学的组学大数据资源,挖掘肺系疫病各阶段症状与中药的内在联系,为阐明中医药在治疗肺系疫病中的作用机制提供数据支持。**方法** 明确界定肺系疫病非特异性症状特征,系统梳理古代疫病文献资料、中成药目录,以及针对新型冠状病毒肺炎的中医药诊疗方案,构建包含肺系疫病各阶段症状与方药的大数据集;运用网页排名算法提炼出肺系疫病在急性期(轻症、重症)和恢复期3个不同阶段的“核心症状群”和“核心中药群”,并通过随机游走算法深入剖析核心“症-药”间的相互关系。**结果** 在纳入的822条数据中(轻症287条,重症403条,恢复期132条),所识别的核心症状群与各阶段肺系疫病的实际临床表现高度吻合。轻症阶段的核心中药以解表药和清热药为主,重症阶段则在此基础上增加了祛湿化痰药,而恢复期以补气养阴药为核心。进一步的富集分析揭示,急性期核心中药主要涉及调控Janus激酶/信号传导与转录激活子和核转录因子 $\kappa$ B信号通路,恢复期核心中药主要影响成纤维细胞增殖相关通路。**结论** 核心症状群对应的核心中药群可能通过调节关键转录因子来治疗肺系疫病。

**[关键词]** 核心症状群;肺系疫病;核心中药群;复杂网络;随机游走算法

**[中图分类号]** R285.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.08.015

## Core "symptom-Chinese medicines" associations and their mechanisms of action at different stages of pulmonary epidemic diseases based on complex network analysis

DENG Wenxin<sup>1</sup>, DONG Fei<sup>2</sup>, LIU Liu<sup>1</sup>, ZHAO Yi<sup>1\*</sup>

1. School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. Institute of Chinese Medicine Epidemic Disease, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the inherent connections between symptoms and Chinese medicines at different stages of pulmonary epidemic diseases (PED) by integrating the clinical manifestations of PED at various stages with compound formulas of Chinese medicines and utilizing omics big data resources of modern life science, aiming to provide a data basis for elucidating the mechanisms of action of TCM in treating PED. **Methods** The nonspecific symptom characteristics of PED were defined clearly, and the ancient epidemic literature, catalogues of Chinese patent medicines, and TCM diagnostic and therapeutic protocols for corona

**[收稿日期]** 2024-04-10

**[基金项目]** 科技基础资源调查专项资助(2022FY102000, 2022FY102005); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023264); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202006)。

**[通信作者]** \* 赵 屹,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:zhaoyi@bioinfo.org。

virus disease 2019 (COVID-19) were systematically sorted out, through which, a large dataset containing symptoms, Chinese medicines, and formulas for different stages of PED was constructed. The PageRank algorithm was used to identify the "core symptom clusters" and "core clusters of Chinese medicines" in three different stages of PED: acute stages (mild and severe) and recovery stage. The random walk algorithm was then employed to further explore the interrelationships between the core "symptom-Chinese medicines" pairs. **Results** Among the 822 formulas included (287 for mild stage, 403 for severe stage, and 132 for recovery stage), the identified core symptom clusters were highly consistent with the actual clinical manifestations of PED at each stage. The core clusters of Chinese medicines for mild stage focused mainly on relieving exterior pattern and clearing heat, while for severe stage, dampness-eliminating and phlegm-transforming medicines were added to this basis. During the recovery stage, the core clusters of Chinese medicines were focused on tonifying qi and nourishing yin. The enrichment analysis further revealed that the core Chinese medicines for the acute stage mainly involved the regulation of the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathways, while those for the recovery stage primarily affected the fibroblast proliferation-related pathways. **Conclusion** The core clusters of Chinese medicines corresponding to the core symptom clusters may intervene and treat PED by regulating key transcription factors.

[**Keywords**] core symptom clusters; pulmonary epidemic diseases; core clusters of Chinese medicines; complex network; random walk algorithm

随着重症急性呼吸综合征、甲型H1N1流感、中东呼吸综合征、新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)等疾病的发生,呼吸系统传染病已成为全球公共卫生领域的重大挑战<sup>[1]</sup>。中医学将这类呼吸系统传染病归属于“肺系疫病”范畴,结合现代临床对于传染病的定义与规范,疫病可以等同于传染病。呼吸道传染病的发展过程通常划分为4个阶段:潜伏期、前驱期、临床明显期和转归期<sup>[2]</sup>。中医学强调“分期论治”,即通过对不同阶段的辨证,可以明确各阶段的治则治法,有助于更精确地把握疾病的演变规律,为选择合适的方药提供依据。然而,由于中医古籍对疫病的描述缺乏明确的病原微生物诊断,难以直接推断古代与现代疫病的对应关系。同时,现代疫病多以病原微生物的诊断作为命名依据,在一定程度上限制了中医学基于症状整体辨治规律的总结。“核心症状群”的提出为中医疫病学理论研究提供了新的思路<sup>[3]</sup>。近年来,组学数据的丰富和网络药理学、网络医学技术的进步,为探索肺系疫病的发展规律和预测药物作用机制提供了新的路径<sup>[4]</sup>。本研究旨在系统整理古今肺系疫病文献,构建肺系疫病相关的症状、方药数据集,并明确界定肺系疫病不同阶段的临床表现;在此基础上,利用复杂网络分析方法挖掘肺系疫病各阶段核心“症状-中药”间关系,为揭示中医药治疗肺系疫病的机制提供新的思路。

## 1 资料

### 1.1 资料来源

通过系统整理疫病相关数据,共收集来源于

482本古籍的2 014个古代疫病防治方剂、来源于《中华人民共和国药典》(2020版)<sup>[5]</sup>的466个疫病防治中成药以及2020年至2022年全国各地新型冠状病毒感染诊疗方案<sup>[6]</sup>中的1 275个方剂。

### 1.2 明确肺系疫病定义

根据团队2020年10月围绕“肺系疫病定义及证候特征”开展专家调研的结果,最终形成“肺系疫病”的定义,指以肺系为主要传染途径和病变部位,以发热、咳嗽、喘憋等为突出症状,甚至出现斑疹、神昏、谵语等临床表现的急性传染性疫病<sup>[3]</sup>。24位被调研的专家均认同“肺系疫病的证候特征以发热并伴肺系病理表现为主的症候群(咳嗽、咽痛、喘促等),如重症急性呼吸综合征和甲型H1N1流感早期表现为发热、恶寒、头痛、咽痛等症状;COVID-19以发热、干咳、乏力为主要症状”<sup>[3]</sup>。

### 1.3 纳入标准

(1)具有完整舌脉象症状描述的数据;(2)具有方药组成的数据。

### 1.4 排除标准

(1)与肺系疫病无关的数据,如痢疾、瘴症等;(2)症状描述与方药组成相同的重复数据。

### 1.5 数据分类

结合临床实际对肺系疫病不同阶段的非特异性症状进行抽提归纳,将纳入数据分为急性期(轻症、重症)和恢复期。将含有“恶寒”“发热”“咳嗽”“鼻塞”“流涕”等非特异性呼吸道感染的关键字段的数据纳入轻症范畴;若症状中出现“喘咳”“气喘”“胸闷”“气短”“气促”等关键字段则纳入重症;将病情明

确进展到恢复阶段的数据纳入恢复期。

## 1.6 数据标准化

参考《中医诊断学》<sup>[7]</sup>进行症状名称规范化。参考《中华人民共和国药典》(2020版)<sup>[5]</sup>进行中药名称规范化,同时保留炮制信息,如黑顺片、淡附片改为炮附子,生黄芪、炙黄芪保留不变。

## 2 方法

### 2.1 核心症状群与核心中药群挖掘

使用名医传承辅助平台(FangNet)(<http://fangnet.org/>)挖掘核心症状群和核心中药群。将平台分析得到的症状支持度进行降序排序,并结合专业知识审慎考量确定合适的阈值定义核心症状群<sup>[8]</sup>。平台利用网页排名算法计算网络中节点的拓扑中心分数(topological-hub score, THScore),使用分段线性回归分析确定 THScore 的阈值,将中药重新分类为主要中药和次要中药<sup>[9]</sup>。基于核心症状群筛选相关中药并去重,随后与 FangNet 平台定义的主要中药取交集,得到核心中药群。

### 2.2 靶点来源

核心症状群与核心中药群的靶点分别来源于中医药证候关联数据库(SymMap)(<http://www.symmap.org/>)和本草组鉴数据库(HERB)(<http://herb.ac.cn/>)。在 SymMap 数据库检索核心症状群的靶点(拓展纳入同义症状靶点),在 HERB 数据库中查找核心中药群的靶点。将核心症状群的靶点和核心中药群的靶点取交集,得到共有靶点。共有靶点代表核心中药治疗肺系疫病核心症状的靶点。

### 2.3 网络拓扑分析

药物的治疗作用可以通过直接或间接影响疾病相关蛋白靶点实现<sup>[10]</sup>。蛋白质-蛋白质相互作用网络虽能揭示关键蛋白,但不足以全面反映生物调控网络<sup>[10-11]</sup>。转录因子可调节多个基因表达,是网络中最常见的调控者<sup>[12-13]</sup>。因此,本研究采用前期基于8个蛋白质-蛋白质相互作用数据库和3个转录因子-基因关系数据库的数据整合形成的人类转录调控网络来模拟人体生物网络,包含18 371个节点和388 477条边<sup>[14]</sup>。

基于生物网络中距离药物和疾病靶点越近的蛋白受到药物和疾病靶点影响的概率越大这一假设,使用随机游走算法模拟药物在网络中的扩散效应<sup>[15-16]</sup>。

每次游走都只能到达与当前节点直接相连的节点,该过程不断迭代直至全局收敛。最终获得概率向量,即为药物在网络中的扩散特征。随机游走公式如下<sup>[16]</sup>:

$$P^{t+1}=(1-\lambda)MP^t+\lambda P^0$$

其中, $P^0$ 表示随机游走起点的初始概率向量; $M$ 为转移矩阵,描述了网络中节点之间的连接关系; $\lambda$ 为随机游走到下一个节点的概率,其取值范围在(0,1)之间; $P^t$ 表示在 $t$ 时刻被访问节点的概率向量。为了防止算法无限循环,设置收敛阈值 $\varepsilon=1e-6$ <sup>[16-17]</sup>。当连续两个时刻的概率向量 $P^t$ 和 $P^{t+1}$ 的差值小于该阈值时,认为随机游走已达到收敛状态,即药物的扩散模拟已达到稳定状态<sup>[16-17]</sup>。

本研究将共有靶点作为起点,使用随机游走算法表征核心中药群在人类转录调控网络中的扩散特征,模拟这些靶点在生物网络中的传播效应,从而揭示核心中药群治疗肺系疫病的潜在药理机制。

### 2.4 功能挖掘

在先前的研究中,随机游走算法已被广泛应用于识别潜在药物靶点<sup>[16-19]</sup>。聚焦于随机游走分析结果中访问频次最高的前100名节点,利用 Cytoscape 软件的 Centiscape 插件对这些节点进行中介中心性(Betweenness)的计算。Betweenness 值衡量的是节点在网络中作为信息传递桥梁的能力,即某节点出现在其他两个节点之间最短路径的频率<sup>[20]</sup>。节点的 Betweenness 值越高,说明该节点在网络中更可能成为信息传递的关键枢纽。选择 Betweenness 值不为0的节点进行 GO 和 KEGG 富集分析,以探究其生物学意义。

## 3 结果

### 3.1 资料纳入情况

经过筛选和标准化后,共获得822条肺系疫病症状及方药数据。详见表1。

表1 肺系疫病研究数据集(条)

Table 1 Dataset of pulmonary disease research (items)

分期	古籍文献数据	药典及方案数据	总计
急性期轻症	177	110	287
急性期重症	97	306	403
恢复期	-	132	132
总计	274	548	822

### 3.2 核心症状群与核心中药群

根据症状支持度排序结果,设定 0.2 作为筛选阈值并统计大于 0.2 的症状占该阶段所有症状的百分比,详见图 1。定义支持度大于 0.2 的症状为肺系疫病核心症状群,详见表 2。根据核心症状群筛选得到核心中药群,详见表 3。鉴于甘草常作为使药,故未将其纳入核心中药群。

### 3.3 靶点收集结果

从 SymMap 数据库检索核心症状群的靶点并去重,获得核心症状群在不同阶段的靶点数量:急性期轻症 225 个、急性期重症 308 个、恢复期 446 个靶点。从 HERB 数据库检索核心中药群的靶点并去重后,得到急性期轻症 10 259 个、急性期重症 10 258 个、恢复期 10 119 个。对核心症状群与核心中药群的靶点取交集,得到共有靶点:急性期轻症 168 个、

急性期重症 225 个、恢复期 278 个。

### 3.4 网络拓扑分析结果

基于人类转录调控网络,使用随机游走算法挖掘共有靶点在生物网络里的影响,提取被访问频次概率较高的前 100 名靶点及其连边关系:急性期轻症、急性期重症以及恢复期分别有 145 条、165 条和 164 条连边关系。为了更加直观地展示核心中药靶点之间的关联性,构建网络图,并选取 Betweenness 值不为 0 的靶点进行展示,详见图 2。急性期轻症包含 63 个靶点(包括 10 个转录因子)及其 111 条连边关系;急性期重症则包含 68 个靶点(其中转录因子 8 个)和 123 条连边关系;而恢复期则包含 70 个靶点(转录因子有 18 个)以及 131 条连边关系。

按照 Betweenness 值的倒序排列,选择排名前 20 的靶点进行展示,详见表 4。各阶段排名前 5 的靶

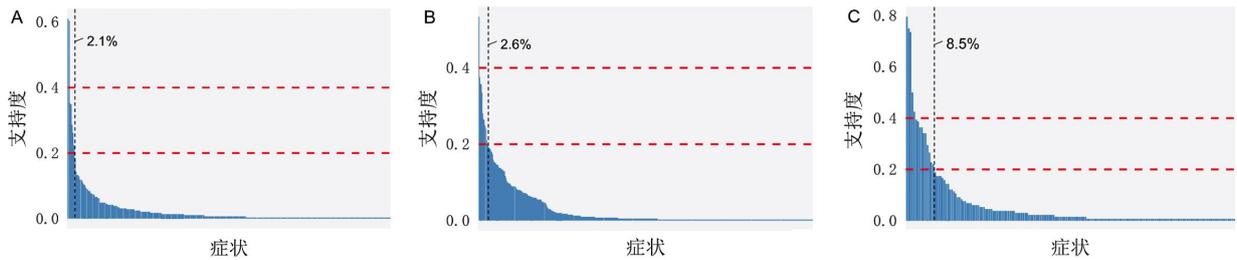


图 1 肺系疫病各阶段症状支持度条形图

Fig.1 Bar chart of symptom support at each stage of pulmonary disease

注:A.急性期轻症;B.急性期重症;C.恢复期。

表 2 基于 FangNet 平台挖掘的肺系疫病核心症状群

Table 2 Core symptom clusters of pulmonary diseases based on the FangNet platform

急性期轻症症状	支持度	急性期重症症状	支持度	恢复期症状	支持度
咳嗽	0.61	咳嗽	0.53	乏力	0.80
发热	0.60	发热	0.37	纳呆	0.75
咽痛	0.35	乏力	0.36	气短	0.73
头痛	0.35	气促	0.36	倦怠	0.50
恶寒	0.29	胸闷	0.33	便溏	0.42
鼻塞	0.26	脉滑数	0.28	苔白腻	0.39
咽干	0.22	神昏	0.27	舌淡胖	0.39
—	—	痰少	0.26	大便无力	0.36
—	—	烦躁	0.25	痞满	0.36
—	—	苔黄腻	0.24	恶心	0.34
—	—	口渴	0.21	呕吐	0.34
—	—	便溏	0.20	痰少	0.30
—	—	—	—	脉细	0.27
—	—	—	—	口渴	0.23
—	—	—	—	口干	0.22

表 3 基于肺系疫病核心症状群筛选的核心中药群

Table 3 Core clusters of Chinese medicines screened based on the core symptom clusters of pulmonary diseases

急性期轻症中药	急性期轻症 THScore	急性期重症中药	急性期重症 THScore	恢复期中药	恢复期 THScore
桔梗	15.33	杏仁	11.76	麦冬	19.48
杏仁	11.47	石膏	10.48	炒白术	13.43
黄芩	11.12	黄芩	10.20	党参	12.09
连翘	10.69	炙麻黄	9.64	太子参	11.68
炙麻黄	10.42	人参	9.45	五味子	11.34
金银花	10.13	连翘	6.81	石膏	8.58
柴胡	10.01	炮附子	6.80	砂仁	8.47
薄荷	8.90	桔梗	6.73	丹参	7.18
羌活	7.94	厚朴	6.25	—	—
石膏	7.54	柴胡	6.22	—	—
芦根	6.77	葶苈子	6.13	—	—
荆芥	6.40	陈皮	6.05	—	—
防风	6.33	苍术	5.70	—	—
葛根	6.19	赤芍	5.38	—	—
生姜	6.19	茯苓	5.27	—	—
牛蒡子	6.19	山茱萸	5.05	—	—
川芎	5.66	藿香	4.91	—	—
白芷	5.63	知母	4.67	—	—
藿香	5.49	金银花	4.52	—	—
—	—	草果	4.12	—	—
—	—	黄连	3.89	—	—

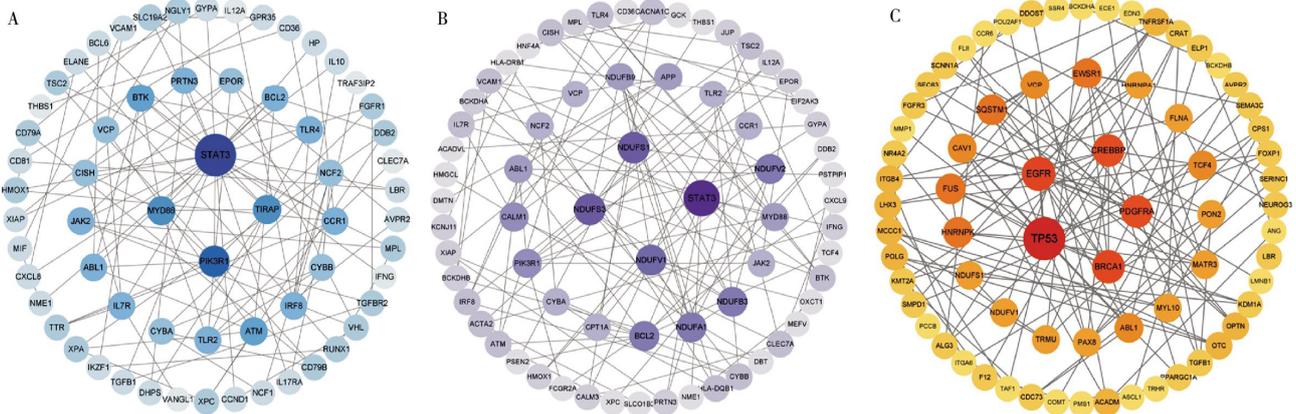


图 2 肺系疫病各阶段拓扑结果前 100 名非零 Betweenness 值靶点的网络关系图

Fig.2 Network relationship diagram of the top 100 non-zero Betweenness targets in the topological results of each stage of pulmonary disease

注: A.急性期轻症; B.急性期重症; C.恢复期。

点各有不同。在急性期轻症阶段为信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、干扰素调节因子 8(interferon regulatory factor 8, IRF8)、磷酸肌醇 3-激酶调节亚基 1(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit

1, PI3KR1)、Toll 样受体 2 和白细胞介素-10。在急性期重症阶段为 STAT3、B 淋巴细胞瘤 2(B-cell lymphoma 2, BCL2)、肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A、ABL 原癌基因 1(ABL proto-oncogene 1, ABL1)和 PI3KR1。在恢复期为肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, TP53)、

表 4 网络拓扑排名前 20 名的非零 Betweenness 值靶点

Table 4 The top 20 non-zero Betweenness targets in network topology

急性期轻症靶点	急性期轻症 Betweenness	急性期重症靶点	急性期重症 Betweenness	恢复期靶点	恢复期 Betweenness
STAT3	4352.4	STAT3	3058.3	TP53	2981.5
IRF8	905.9	BCL2	1389.6	TCF4	2157.9
PI3KR1	763.7	CPT1A	1066.0	EGFR	1716.5
TLR2	742.8	ABL1	814.9	PDGFRA	1492.0
IL10	684.8	PI3KR1	720.2	CPS1	1182.0
TLR4	626.6	IFNG	696.2	CREBBP	1129.0
BTK	549.0	BCKDHA	694.3	OTC	959.2
IL7R	512.3	VCP	691.3	HNRNPK	914.3
JAK2	498.4	CALM1	657.5	FLNA	899.2
BCL2	448.0	ACTA2	652.2	PAX8	829.5
MYD88	439.5	APP	593.7	TRMU	733.6
TIRAP	409.3	NDUFS3	590.2	EWSR1	639.4
PRTN3	406.1	IL7R	570.6	ELP1	636.9
SLC19A2	405.0	TLR2	551.6	BRCA1	600.3
NCF2	358.5	CYBA	485.2	NEUROG3	600.1
ATM	351.0	VCAM1	430.2	SERINC1	585.1
MPL	347.6	JAK2	430.1	TNFRSF1A	551.8
IL17RA	324.0	GYPA	408.9	AVPR2	534.2
CD36	324.0	HLA-DQB1	340.0	POLG	511.4
TSC2	306.2	NDUFS1	339.4	PPARGC1A	459.4

转录因子 4(transcription factor 4, TCF4)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ 和氨基甲酰磷酸合成酶1。其中 STAT3、IRF8、ABL1、TP53 和 TCF4 均为转录因子。在急性期(无论是轻症还是重症),STAT3 的排名均为最高,体现其在疾病发生发展过程中的重要性;PI3KR1 在急性期的排名中均位列前 5。此外,急性期排名前 10 的共同靶点有 3 个,分别是 STAT3、PI3KR1 和 BCL2;排名前 20 的共同靶点有 6 个。

### 3.5 GO 富集分析结果

GO 分析结果由 3 部分组成:分子功能、生物过程和细胞组成,详见图 3。急性期轻症的核心中药群的靶点主要为细胞因子的产生、免疫细胞的活化与增殖、B 细胞的活化、肿瘤坏死因子的产生以及细胞分化等。急性期重症的靶点主要为肿瘤坏死因子、细胞因子、细胞活化、白细胞介素、吞噬作用以及 ATP 代谢等多个方面,上述过程的异常激活或调节失衡可能共同导致病情的恶化。恢复期主要为成纤维细胞增殖、细胞对非生物刺激的反应、DNA 损伤修

复、血管收缩调节、淋巴细胞活化以及细胞生长等。

### 3.6 KEGG 富集分析结果

KEGG 分析结果详见图 4。轻症的靶点主要为多种传染病通路(如疟疾、利什曼病、弓形体病、乙型肝炎等)、脂质和动脉粥样硬化通路、Janus 激酶/信号转导与转录激活子(the Janus kinase/signal transducer and activator of transcriptions, JAK-STAT)信号通路、核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路、炎症性肠病通路等。重症靶点的富集通路与轻症通路类似,主要为传染病相关通路(如利什曼病、疟疾、结核、麻疹等)、脂质和动脉粥样硬化通路、JAK-STAT 信号通路、活性氧相关通路、炎症性肠病、NF- $\kappa$ B 信号通路等。恢复期靶点主要为氨基酸降解通路、肌萎缩侧索硬化症通路、癌症通路、代谢通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、肌动蛋白细胞骨架调节通路、线粒体自噬(动物)通路等。

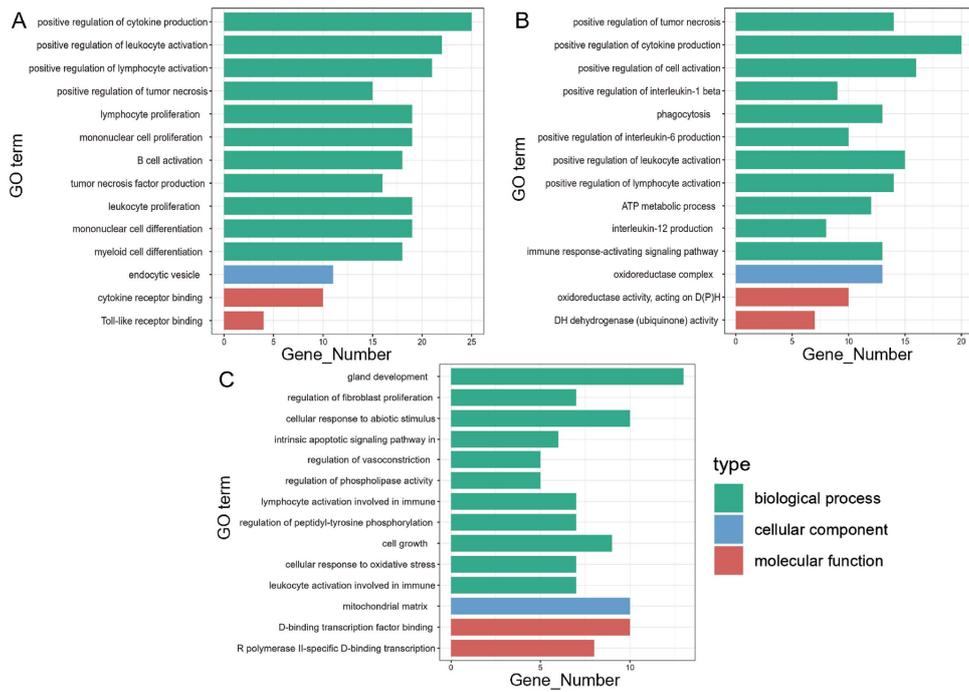


图3 核心中药群的GO富集通路

Fig.3 GO enrichment pathways of core clusters of Chinese medicines

注: A.急性期轻症; B.急性期重症; C.恢复期。

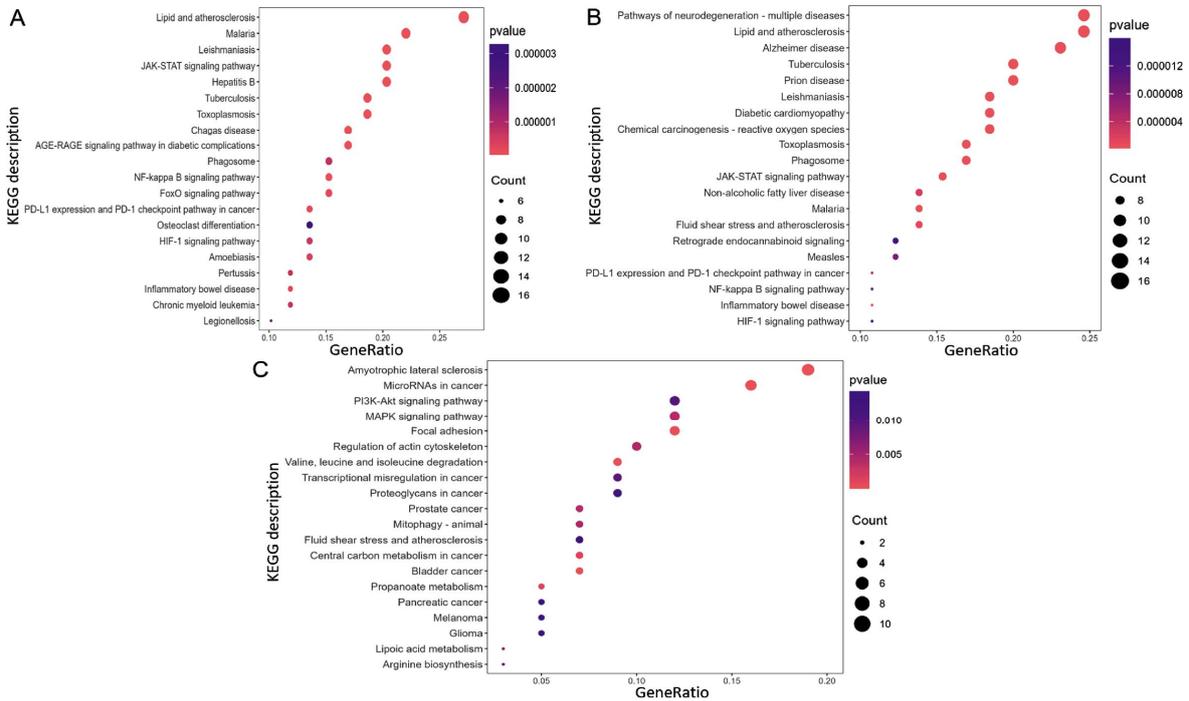


图4 核心中药群的KEGG富集通路

Fig.4 KEGG enrichment pathway of core clusters of Chinese medicines

注: A.急性期轻症; B.急性期重症; C.恢复期。

### 4 讨论

在呼吸道感染高发季,多病原体叠加感染导致感染人数攀升,各年龄段受影响的主要病原体不同<sup>[21]</sup>。

尽管可以检测出多种呼吸道病原体,但并非都具有致病性<sup>[22]</sup>。多病原体共存的情况加剧了诊断难度<sup>[23]</sup>。疫病特指高传染、流行、危害严重的疾病,现已扩展至部分低流行、慢性传染病<sup>[3,24]</sup>。核心症状群研究对

评估病情,揭示病因、机制等至关重要,可以更好地厘清对肺系疫病的宏观认识,有效避免因疾病分类而引发的各种争议问题<sup>[25]</sup>。精准把握核心症状群有助于提升中医辨证施治效率。

肺系疫病急性期轻症核心症状群以上呼吸道感染非特异性症状为主,如恶寒、发热、头痛、鼻塞、咽干咽痛及咳嗽。核心病机为疫邪犯表、肺失宣降,治以祛邪解表。轻症核心中药群与经典方剂如银翘散、荆防达表汤等核心配伍高度一致,体现辛凉解表、散寒解表等治法在轻症肺系疫病治疗上的运用。急性期重症核心症状群以呼吸困难为主,伴气促、口渴、乏力、胸闷、烦躁、神昏等症状。核心病机为邪毒攻肺、痰蒙神窍,治以清热解毒、化痰开窍。重症核心中药群提示,以参附汤、清瘟败毒饮等经典名方为核心的配伍,体现了回阳救逆、清热解毒、泻肺平喘等治法在重症肺系疫病治疗上的运用。恢复期核心症状群以乏力、纳呆、气短等为主要表现。核心病机为肺脾两虚、气阴两伤,治以健脾润肺、益气养阴。核心中药群提示,生脉饮及竹叶石膏汤等经典配伍,体现养阴生津、清热补虚等中医治法在肺系疫病恢复期治疗上的运用。

本研究提示 JAK-STAT 和 NF- $\kappa$ B 通路为肺系疫病急性期的关键通路,其中转录因子 STAT3 至关重要。STAT3 是病毒感染早期呼吸道上皮细胞存活的关键,其缺乏可加剧肺损伤、影响黏液清除、增加黏液分泌、抑制细胞因子释放<sup>[26]</sup>。JAK 磷酸化和白细胞介素-6 均激活 STAT3<sup>[27]</sup>。研究发现,轻症通路强调细胞因子活化和免疫细胞增殖,重症则强调细胞因子调控。病原体激活免疫产生应答,过度激活可致细胞因子风暴。细胞因子风暴常致急性肺损伤,白细胞介素-1 $\beta$  上调从而激活 STAT3 导致炎症加重<sup>[28]</sup>。因此,推测感染严重程度造成了急性期轻、重症通路富集结果的差异。连翘和桔梗可抑制 STAT3 磷酸化、NF- $\kappa$ B 活性,从而减轻炎症<sup>[29-30]</sup>,佐证了核心症状群筛选的合理性。恢复期通路主要富集于成纤维增殖与癌症通路。炎症促进肺纤维化,急性肺损伤是其病因之一<sup>[31]</sup>。EGFR 高表达与纤维化发展有关<sup>[32-33]</sup>。肺泡再生中,Krt8+肺泡分化中间体(alveolar differentiation intermediate,ADI)在肺纤维化及急性呼吸窘迫综合征中出现,具有 TP53 和 NF- $\kappa$ B 激活特征<sup>[34]</sup>。TP53 促进肺泡 II 型细胞衰老,仅在新

型冠状病毒感染的 ADI 中表达<sup>[35-36]</sup>。TP53 与 TCF4 均为 COVID-19 特有差异基因,前者是抑癌基因,后者与肺癌转移有关<sup>[37-38]</sup>。恢复期数据支持 TP53 和 TCF4 为 COVID-19 治疗的关键靶点,验证了研究方法的有效性。

综上所述,本研究依托 FangNet 平台挖掘肺系疫病各阶段“核心症状群”和“核心中药群”,挖掘结果与临床高度一致。随后利用人类转录调控网络和随机游走算法进行拓扑分析,结果显示核心中药群的关键靶点与现有研究发现相吻合。研究展示了核心症状群在肺系疫病研究中的价值,并发现核心中药群可能通过调控转录因子治疗该类疾病。本研究遵循“理—法—方—药”诊疗体系,结合现代技术与传统中医经验,以核心症状群为筛选依据识别出核心中药群,深化了对肺系疫病发病机制的理解,为肺系疫病的预防、诊断和治疗提供更为科学、有效的策略,为中医药发展提供了科学依据和新方向。

## 参考文献

- [1] 刘淑珍. COVID-19、MERS、H1N1 和 SARS 死亡危险因素的 Meta 分析[D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [2] 李兰娟, 任红. 传染病学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 5.
- [3] 董斐, 周雪忠, 谷晓红. 基于核心症状群对中医疫病学病症研究的思考[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4030-4035.
- [4] GAN X, SHU Z X, WANG X Y, et al. Network medicine framework reveals generic herb-symptom effectiveness of traditional Chinese medicine[J]. Science Advances, 2023, 9(43): eadh0215.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 版一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 155-168.
- [6] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版): 国卫办医函(2022)71 号[EB/OL]. (2022-06-28)[2024-04-10]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202206/de224e7784fe4007b7189c1f1c9d5e85.shtml>.
- [7] 李灿东, 方朝义. 中医诊断学[M]. 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 18-134.
- [8] LIU F, ZHOU X S, WANG Z, et al. Unobtrusive mattress-based identification of hypertension by integrating classification and association rule mining[J]. Sensors, 2019, 19(7): 1489.
- [9] BU D C, XIA Y, ZHANG J Y, et al. FangNet: Mining herb hidden knowledge from TCM clinical effective formulas using structure network algorithm[J]. Computational and Structural Biotechnology Journal, 2021, 19: 62-71.
- [10] 龚俊杰, 徐子金, 王平. 基于网络药理学和分子对接探讨西红花治疗帕金森病的作用机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2023,

- 47(12): 1383–1394.
- [11] SCHAFFER L V, IDEKER T. Mapping the multiscale structure of biological systems[J]. *Cell Systems*, 2021, 12(6): 622–635.
- [12] 王家悦, 陈朝霞, 王 燕, 等. 基于STAT3–CASP4/5通路诱导银屑病细胞焦亡基因调控网络的构建及潜在药物预测[J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8142–8152.
- [13] BEN GUEBILA M, LOPES–RAMOS C M, WEIGHILL D, et al. GRAND: A database of gene regulatory network models across human conditions[J]. *Nucleic Acids Research*, 2022, 50(D1): D610–D621.
- [14] HE Z H, GAO K, DONG L, et al. Drug screening and biomarker gene investigation in cancer therapy through the human transcriptional regulatory network[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2023, 21: 1557–1572.
- [15] PEROZZI B, AL–RFOU R, SKIENA S. DeepWalk: Online learning of social representations[J]. *ArXiv e–Prints*, 2014: arXiv: 1403.6652.
- [16] RUIZ C, ZITNIK M, LESKOVEC J. Identification of disease treatment mechanisms through the multiscale interactome[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 1796.
- [17] LUO Y F, LIU L, HE Z H, et al. TREAT: Therapeutic RNAs exploration inspired by artificial intelligence technology[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2022, 20: 5680–5689.
- [18] 赵 倩, 魏 宇, 郭凯敏, 等. 人工智能结合生物网络对“养血清脑制剂”和“逍遥丸”组方的优化及验证[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(4): 27–33.
- [19] 聂丽霞, 刘 辉, 邹 凌. 基于异构网络特征与梯度提升决策树的协同药物预测[J]. *计算机应用与软件*, 2020, 37(4): 48–52.
- [20] NARDOS R, LEUNG E T, DAHL E M, et al. Network–based differences in the vaginal and bladder microbial communities between women with and without urgency urinary incontinence[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 759156.
- [21] 栾明春, 郎兴莹, 王 越, 等. 大连地区 2022—2023 年冬春季呼吸道感染病原谱分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(1): 56–60.
- [22] 郑盼盼, 李 楠, 荣瑞娟, 等. 2129 例流感样住院患者呼吸道 13 项病原体检测结果分析[J]. *重庆医学*, 2022, 51(15): 2556–2560.
- [23] 传染病重症诊治全国重点实验室, 国家感染性疾病临床医学研究中心. 多重病原体流行期间呼吸道感染临床诊治专家共识[J]. *中华临床感染病杂志*, 2023, 16(6): 412–419.
- [24] 谷晓红. 中医疫病学学科建设的思考和探索[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(11): 978–981.
- [25] STOREY S, LUO X, REN J, et al. Symptom clusters in breast cancer survivors with and without type 2 diabetes over the cancer trajectory[J]. *Asia–Pacific Journal of Oncology Nursing*, 2024, 11(1): 100343.
- [26] GILJE E A, ABBOTT J K. The pulmonary effects of STAT3 deficiency[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023, 152(2): 368–370.
- [27] BUTTURINI E, CARCERERI DE PRATI A, MARIOTTO S. Redox regulation of STAT1 and STAT3 signaling[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(19): 7034.
- [28] LIANG Y F, LUO J Q, YANG N L, et al. Activation of the IL–1 $\beta$ /KLF2/HSPH1 pathway promotes STAT3 phosphorylation in alveolar macrophages during LPS–induced acute lung injury[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(3): BSR20193572.
- [29] 王海滨, 李 平, 张志刚, 等. 连翘苷调节 MAPK/NF– $\kappa$ B/NLRP3 信号通路对膝骨性关节炎大鼠软骨损伤的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(15): 1902–1907.
- [30] 田翠燕, 刘君玲. 基于网络药理学探讨桔梗治疗重症肺炎的作用机制[J]. *天津药学*, 2024, 36(2): 58–63.
- [31] 刘建国, 李 虎, 张孟洁, 等. 红球藻虾青素与炎症反应和肺部疾病的研究进展[J]. *生物学杂志*, 2021, 38(2): 8–12.
- [32] SCHRAMM F, SCHAEFER L, WYGRECKA M. EGFR signaling in lung fibrosis[J]. *Cells*, 2022, 11(6): 986.
- [33] 袁伟锋, 李伟峰. 肺纤维化治疗新思路: EGFR–TKI[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(2): 217–218.
- [34] STRUNZ M, SIMON L M, ANSARI M, et al. Alveolar regeneration through a Krt8+ transitional stem cell state that persists in human lung fibrosis[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 3559.
- [35] YAO C F, GUAN X R, CARRARO G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021, 203(6): 707–717.
- [36] HEYDEMANN L, CIURKIEWICZ M, BEYTHIEN G, et al. Hamster model for post–COVID–19 alveolar regeneration offers an opportunity to understand post–acute sequelae of SARS–CoV–2[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 3267.
- [37] 刘本涛, 李本杰, 袁彩英, 等. 基于网络药理学探讨参麦注射液治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. *广西医学*, 2022, 44(12): 1384–1391.
- [38] 齐泽铖, 李 旭, 郭英伟, 等. TAK1 与 TCF–4 在非小细胞肺癌中表达及其相关性的初步研究[J]. *广州医药*, 2023, 54(6): 17–22.

(本文编辑 田梦妍)