

本文引用: 黄家望, 付靖敏, 冯芷莹, 王康宇, 刘卓琳, 蒋雪莲, 杨佳欣, 喻 嵘, 李 玲. 基于数据挖掘和动物实验探讨含桔梗方剂的用药规律及作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(1): 49–58.

基于数据挖掘和动物实验探讨含桔梗方剂的 用药规律及作用机制

黄家望¹, 付靖敏¹, 冯芷莹¹, 王康宇¹, 刘卓琳², 蒋雪莲¹, 杨佳欣¹, 喻 嵘^{1*}, 李 玲^{2*}

1. 湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕目的 综合运用数据挖掘、网络药理学和动物实验等方法, 旨在揭示桔梗的配伍规律、潜在作用机制及其药效, 为桔梗在临床治疗和科研开发中的应用提供科学依据。方法 从药智网中药方剂数据库中收集含桔梗的方剂数据, 运用频数、关联规则、聚类等统计分析方法进行数据挖掘, 并利用 Cytoscape 3.8.0 软件进行数据可视化。通过 TCMSP 数据库获取桔梗的作用靶点, 并结合 GeneCards 和 OMIM 数据库中的肺炎疾病靶点, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。此外, 通过脂多糖 (LPS) 构建急性肺炎模型, 以评估桔梗治疗肺炎的疗效。结果 共纳入 1 811 首含桔梗的方剂, 涉及 484 味中药, 累计用药总频数达 22 155 次。桔梗常与补虚药、化痰止咳平喘药、解表药、清热药、理气药等类别的中药配伍, 药性以温、寒、平为主, 药味以辛、苦为主, 主要归肺、脾、胃、心经。关联规则分析揭示了 7 组核心药物组合 (支持度>25%)。聚类分析筛选出频数>300 的高频药物, 得到 3 组 3 味药物组合和 1 组 2 味药物组合, 以及 3 味单药。主治病证以肺系、气血津液及脾胃系病证为主, 其中肺系病证频率最高。在治疗肺系病证时, 聚类分析得到 2 组 3 味药物组合和 3 味单药。网络药理学分析显示, 桔梗中的主要活性成分金合欢素、顺二氢槲皮素和木犀草素能够通过调节多个途径和靶点减缓肺炎的发展。桔梗能够显著减轻 LPS 引起的肺组织结构损伤和血清中炎症细胞因子的分泌水平 ($P<0.05$)。结论 桔梗作为一种常用的临床中药, 尤其在治疗肺系疾病方面, 能够通过多种中药配伍, 从多途径发挥治疗作用。

〔关键词〕桔梗; 数据挖掘; 配伍规律; 网络药理学; 肺炎; 动物实验; 药效

〔中图分类号〕R285.5

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.01.007

Exploring the medication patterns and mechanism of action of Jiegeng (Platycodonis Radix)-containing formulas based on data mining and animal experiments

HUANG Jiawang¹, FU Jingmin¹, FENG Zhiying¹, WANG Kangyu¹, LIU Zhuolin², JIANG Xuelian¹,

YANG Jiaxin¹, YU Rong^{1*}, LI Ling^{2*}

1. School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕Objective To elucidate the combination rules with other Chinese medicines, underlying mechanism of action, and pharmacological effects of Jiegeng (Platycodonis Radix) through the integrated use of data mining, network pharmacology, and animal

〔收稿日期〕2024-10-06

〔基金项目〕国家自然科学基金资助项目 (81973670); 湖南省教育厅优秀青年项目 (23B0379); 湖南省中医药科研课题重点项目 (A2024010); 长沙市自然科学基金项目 (kq2402183)。

〔通信作者〕* 李 玲, 女, 博士, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: liling1049@hnucm.edu.cn; 喻 嵘, 女, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: yurong8072@qq.com。

experimentation, thereby providing a scientific basis for its application in clinical treatment and research and development. **Methods** Data on formulas containing Jiegeng (*Platycodonis Radix*) were collected from the Traditional Chinese Medicine Formula Database of the Drug Intelligence Network. Statistical analysis methods such as frequency, association rules, and clustering were applied for data mining, and data visualization was conducted using Cytoscape 3.8.0 software. Therapeutic targets of Jiegeng (*Platycodonis Radix*) obtained from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database, integrated with the disease targets of pneumonia from the GeneCards and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases, were used to construct a protein-protein interaction (PPI) network. Subsequently, GO and KEGG enrichment analyses were performed. Furthermore, an acute pneumonia model was established using lipopolysaccharide (LPS) to assess the efficacy of Jiegeng (*Platycodonis Radix*) in treating pneumonia. **Results** A total of 1,811 formulas containing Jiegeng (*Platycodonis Radix*) were included, involving 484 types of Chinese medicines with a cumulative frequency of 22,155 administrations. Jiegeng (*Platycodonis Radix*) was commonly combined with tonic medicines, phlegm-transforming, cough-stopping, and panting-alleviating medicines, exterior-releasing medicines, heat-clearing medicines, and qi-regulating medicines, which were mainly warm, cold, or neutral in property and pungent or bitter in flavor, and primarily entered the lung, spleen, stomach, and heart meridians. Association rule analysis revealed seven core Chinese medicine combinations with a support rate greater than 25%. Cluster analysis identified high-frequency Chinese medicines with a frequency greater than 300, resulting in three three-medicine combinations, one two-medicine combination, and three single Chinese medicines. The main indications were disorders of lung system, qi, blood, and body fluids, and spleen and stomach system, with the highest frequency in disorders of lung system. In the treatment of lung system disorders, cluster analysis yielded two three-medicine combinations and three single Chinese medicines. Network pharmacology analysis showed that the main active ingredients of Jiegeng (*Platycodonis Radix*), including acacetin, cis-dihydroquercetin, and luteolin, can modulate multiple pathways and targets to alleviate pneumonia. Results of the animal experiments confirmed that Jiegeng (*Platycodonis Radix*) significantly reduced lung tissue structural damage and the secretion levels of inflammatory factors in serum induced by LPS ($P < 0.05$). **Conclusion** As a commonly used Chinese medicine in clinical practice, especially in the treatment of lung system diseases, Jiegeng (*Platycodonis Radix*) can exert therapeutic effects through various pathways when combined with a range of other Chinese medicines.

[**Keywords**] Jiegeng (*Platycodonis Radix*); data mining; combination rule; network pharmacology; pneumonia; animal experiments; pharmacodynamics

桔梗 [*Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A.DC.] 属于桔梗科植物, 其干燥根部被用作化痰止咳平喘的药材。桔梗味苦、辛, 性平, 主要归肺经。桔梗的主要功效为宣肺祛痰, 能缓解咽痛和声音嘶哑, 可治疗咳嗽多痰、肺癰和吐脓等症状^[1]。文献研究表明, 在汉唐时期, 桔梗主要用于治疗中焦、下焦疾病, 而非现代所公认的以肺系病证为代表的上焦疾病。金元时期的医学家张元素首次提出桔梗为“肺经引药”的观点, 将桔梗比作“舟楫”, 认为其“主升不降”, 主要治疗上焦疾病, 这一观点对后世医家产生了深远影响, 对于桔梗的认识在此时期发生重要变化^[2]。

中药配伍能够考虑到病情的复杂性, 不仅可以增强治疗效果, 还能减少毒副作用, 这对于临床应用具有重大意义^[3]。但是由于中医学的证候、方药等数据具有多因素、非线性的特点, 常规统计方法难以有效挖掘其中的临床经验, 而数据挖掘技术能够帮助

解决这一难题, 更好地反映其配伍规律与临床应用特点^[4]。中药及其复方治疗疾病的机制复杂多样, 网络药理学通过构建“药物-成分-靶点-疾病”网络, 从整体角度研究并揭示中药治疗疾病的多成分、多靶点、多通路的协同增效机制, 符合中医的整体观和辨证论治思想, 能够弥补一般药理研究方法的不足^[5]。目前, 关于含桔梗方剂的配伍规律和用药特点尚不明确, 其治疗作用机制也相对缺乏。因此, 本研究筛选了现有研究中的含桔梗方剂, 通过数据挖掘、网络药理学技术和动物实验, 探讨含桔梗方剂的组分规律、用药特点以及治疗疾病的潜在作用机制和药物疗效, 旨在为深入研究和临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源 本研究以“桔梗、苦桔梗、苦梗、包

楸花、铃铛花、道拉基、符离、利如、梗草、卢如、房图、苦菜根”等为关键词,在药智网的中药方剂数据库中进行检索,收集含桔梗的方剂作为数据来源。所涉及中药的性味归经信息参考自《中药学》新世纪第4版^[6](以下简称《中药学》)和《中华人民共和国药典》2020版(以下简称《中国药典》)^[7]等。

1.1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)组成不同的方剂;(2)组成相同但功效不同的方剂。排除标准:(1)组成不明确的方剂,包括无药物组成记载或药名混淆无法确定的方剂。(2)除方剂出处不同之外,其余均相同的方剂。(3)除方剂方名不同外,其余均相同的方剂。最终共收集到1 811首含桔梗的方剂。

1.1.3 数据规范处理 将纳入的含桔梗方剂的药物组成及主治病证等信息录入 Excel 表格,并依据《中药学》《中国药典》等,利用 Excel 的查找替换功能对数据进行规范处理。具体包括将合写中药拆分,如“羌独活”拆分为“羌活”和“独活”;将名称不同但实为同一中药的统一规范为标准名称,如将“将军”统一改为“大黄”;将不同炮制方法的同种中药规范为标准名称,如将“酒大黄”统一改为“大黄”;将冠以不同产地的药材规范为标准名称,如将“云苓”统一改为“茯苓”。

1.1.4 数据统计与分析 将 Excel 中规范处理后的数据导入 IBM SPSS Statistics 软件,进行药物频次、方剂药味个数、性味归经、主治病证的统计分析以及药物聚类分析。随后,使用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件的 apriori 算法进行中药配伍的关联分析,并利用 Cytoscape 3.8.0 软件对数据进行可视化处理。

1.2 网络药理学

1.2.1 桔梗相关靶点筛选 通过 TCMSP (<https://www.tcmsp.org/>) 数据库获取桔梗有效成分,以生物利用度>30%和类药性>0.18 作为条件筛选作用靶点,并利用 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 数据库将桔梗作用靶点名称标准化。

1.2.2 肺炎相关靶点筛选 以“pneumonia”为关键词,在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM (<https://omim.org/>) 数据库中检索肺炎疾病靶点,合并 2 个数据库的肺炎靶点并删除重复值,以获得肺炎疾病靶点。

1.2.3 数据统计与分析 (1)通过在线绘制韦恩图网站绘制桔梗作用靶点和肺炎疾病靶点的韦恩图,

并取交集。(2)将关键靶点输入 STRING 数据库,并且使用 Cytoscape 3.8.0 获取桔梗与肺炎交集靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络及核心靶点。(3)使用 Cytoscape 3.8.0 绘制“药物-成分-靶点-疾病”网络图。(4)使用 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/>) 对交集靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。

1.3 动物实验

1.3.1 主要实验仪器和试剂 台式高速冷冻离心机(型号:ST8R,美国 Thermo Fisher 公司);石蜡切片机(型号:02387,德国徕卡);旋转蒸发器(型号:SY-5000,上海亚荣生化仪器厂);真空冷冻干燥机(型号:CS110-4,丹麦 Scanlaf 公司)。

白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-6 ELISA 检测试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号:CV01NVZX4238、CV03DJF09553)。

1.3.2 桔梗水提液的制备 将来源于中国内蒙赤峰的新鲜桔梗根用去离子水洗涤干净,切成小块,用适量预冷 PBS 在慢速榨汁机中低温充分研磨,得到新鲜的桔梗汁。于 2 000 $\times$ g,4 $^{\circ}$ C 条件下离心 20 min,弃去残渣;收集上清液,置于新的圆底烧瓶中,使用旋转蒸发器进行蒸发浓缩;收集浓缩后的桔梗鲜品水提物于-80 $^{\circ}$ C 保存。根据体表面积换算公式,桔梗组小鼠给药剂量为 0.2 g $\cdot$ kg $^{-1}$ 。

1.3.3 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导急性肺炎模型 将 15 只 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为正常组、LPS 组和桔梗组 3 组,桔梗组在 LPS 构建模型前 7 天开始灌胃给药桔梗水提液,每天灌胃 1 次,连续灌胃 7 d,正常组和 LPS 组仅给予纯水,除正常组外,其余两组均使用 LPS(5 mg $\cdot$ kg $^{-1}$)滴鼻构建急性肺炎模型,造模 24 h 后处理动物收集样本。本研究动物生产许可证号为:SCXK(湘)2019-0004,所有动物实验均通过湖南中医药大学动物伦理委员会审核批准(批准号:SLBH-202307190001)。

1.3.4 HE 染色法观察各组小鼠肺组织病理学改变

将小鼠组织样本用 4%多聚甲醛固定,按常规步骤制备石蜡包埋切片,二甲苯脱蜡、乙醇梯度脱水后,进行染色,再常规脱水、透明、树脂封片,于光学显微镜下观察各组小鼠肺组织的病理学变化。

1.3.5 ELISA 检测各组小鼠血清中炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 的含量 处理动物收集血清后,根据 ELISA 试剂盒说明书进行操作,检测各组小鼠血清

中 IL-1 β 和 IL-6 的含量,酶标仪 450 nm 波长处读取数值,计算各组血清中 IL-1 β 和 IL-6 的浓度。

1.3.6 统计学分析 计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,对样本先进行方差齐性检验,方差齐时,用 *One-Way ANOVA* 检验,并用 *LSD* 法进行组间的多重比较;方差不齐时,用非参数秩和检验,先用 *Kruskal-Wallis H test* 比较总的差异,再用 *Mann-Whitney U* 进行两组之间的比较。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 高频药物统计结果 在纳入的 1 811 个方剂中,共有 484 种中药,累计出现频数 22 155 次。其中,除去桔梗外,有 14 味中药的频次较高(≥ 300 次),累计出现频次为 6 883 次,占总频次的 31.06%。详见表 1。

2.1.2 中药分类统计结果 在对收载药物进行分析时,发现纳入方剂的药物共有 20 181 种,可以参考

《中药学》进行明确分类。统计分析显示,方剂中涵盖了 21 种中药类别,其中 9 个高频类别(>500 次)的药物使用频次共计 18 094 次,占总使用频次的 89.66%。详见表 2。

2.1.3 性味归经统计结果 参照《中药学》《中国药典》等录入含桔梗方剂所涉及的药物性味归经信息,如果以上参考来源间有分歧,则取其共同性味归经录入,不能确定药物剔除,利用 Excel 进行统计。详见表 3—5。

2.1.4 关联规则分析结果 利用 IBM SPSS Modeler 18.0 进行中药配伍的关联分析,共得到 78 组药物组合,涉及 32 味药物,其中包括 35 组药对组合、35 组 3 味药组合和 8 组 4 味药组合。如图 1a 所示,对所涉及 32 味药物进行关联分析网状图可视化。并对前 10 味高频药物与桔梗关联分析的支持度和置信度结果进行气泡图的展示(图 1b)。详见表 6—8。

2.1.5 聚类分析结果 如图 1c 所示,选取含桔梗方剂中出现频数 >300 次的高频药物进行聚类分析,得

表 1 含桔梗方剂中高频药物

Table 1 High-frequency Chinese medicines in formulas containing Jiegeng (*Platycodonis Radix*)

序号	中药名称	频数/次	频率	序号	中药名称	频数/次	频率
1	甘草	1 256	5.67%	9	半夏	379	1.71%
2	茯苓	625	2.82%	10	枳壳	368	1.66%
3	当归	519	2.34%	11	地黄	326	1.47%
4	黄芩	519	2.34%	12	白术	324	1.46%
5	陈皮	505	2.28%	13	连翘	320	1.44%
6	防风	502	2.27%	14	柴胡	304	1.37%
7	人参	500	2.26%	总计	—	6 883	31.07%
8	川芎	436	1.97%	—	—	—	—

表 2 含桔梗方剂中药物分类统计

Table 2 Classification statistics of Chinese medicines in formulas containing Jiegeng (*Platycodonis Radix*)

序号	中药分类	频数/次	频率	序号	中药分类	频数/次	频率
1	补虚药	3 749	18.57%	12	平肝息风药	339	1.68%
2	化痰止咳平喘药	3 631	17.99%	13	收涩药	304	1.51%
3	解表药	3 045	15.09%	14	安神药	195	0.97%
4	清热药	2 874	14.24%	15	消食药	171	0.85%
5	理气药	1 592	7.89%	16	驱虫药	116	0.57%
6	活血化瘀药	979	4.85%	17	开窍药	86	0.43%
7	利水渗湿药	956	4.74%	18	攻毒杀虫止痒药	79	0.39%
8	温里药	698	3.46%	19	止血药	64	0.32%
9	化湿药	570	2.82%	20	拔毒化腐生肌药	11	0.05%
10	祛风湿药	361	1.79%	21	涌吐药	8	0.04%
11	泻下药	353	1.75%	总计	—	20 181	100.00%

表 3 含桔梗方剂中药物四气统计

Table 3 Statistics for the four properties of Chinese medicines in formulas containing Jiegeng (Platycodonis Radix)

序号	药性	频数/次	频率	序号	药性	频数/次	频率
1	温	7 899	38.13%	4	热	731	3.53%
2	寒	6 734	32.51%	5	凉	545	2.63%
3	平	4 805	23.20%	总计	—	20 714	100.00%

表 4 含桔梗方剂中药物五味统计

Table 4 Statistics for the five flavors of Chinese medicines in formulas containing Jiegeng (Platycodonis Radix)

序号	药性	频数/次	频率	序号	药性	频数/次	频率
1	辛	11 450	33.67%	5	咸	860	2.53%
2	苦	11 433	33.62%	6	淡	823	2.42%
3	甘	8 102	23.82%	7	涩	252	0.74%
4	酸	1 089	3.20%	总计	—	34 009	100.00%

到 3 组 3 味药物组合、1 组 2 味药物组合、3 味单药。分别是当归-川芎-防风、茯苓-人参-白术、陈皮-半夏-枳壳、黄芩-连翘、生地黄、柴胡、甘草。

表 5 含桔梗方剂中药物归经统计

Table 5 Statistics for the meridian affinity of Chinese medicines in formulas containing Jiegeng (Platycodonis Radix)

序号	归经	频数/次	频率	序号	归经	频数/次	频率
1	肺	12 922	21.27%	8	大肠	2 587	4.26%
2	脾	9 834	16.19%	9	膀胱	1 447	2.38%
3	胃	7 028	11.57%	10	小肠	801	1.32%
4	心	7 027	11.57%	11	心包	684	1.13%
5	胆	6 603	10.87%	12	三焦	583	0.96%
6	肝	6 603	10.87%	总计	—	60 741	100.00%
7	肾	4 622	7.61%	—	—	—	—

2.1.6 含桔梗方剂主治病证统计结果 采用关键词映射法,借助 Excel 中的 IF 函数、OR 函数和 ISNUMBER 函数对含桔梗方剂的主治病证进行分类,最终得到含桔梗方剂各种主治病证共计 3 040 个,其中以肺系病证最多,其次是气血津液病证和脾胃系病证。详见表 9。

2.1.7 桔梗高频配伍药对与对应中药分类以及归经的关联分析结果 筛选与桔梗配伍频次较高的甘

表 6 含桔梗方剂中常用药对组合(前 20 项)

Table 6 Common medicine pairs in formulas containing Jiegeng (Platycodonis Radix) (Top 20)

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%
1	桔梗	甘草	68.97	100.00	11	桔梗	枳壳	20.32	100.00
2	桔梗	茯苓	33.63	100.00	12	桔梗	白术	17.73	100.00
3	桔梗	黄芩	28.55	100.00	13	桔梗	连翘	17.61	100.00
4	桔梗	当归	28.44	100.00	14	桔梗	生地黄	16.84	100.00
5	桔梗	陈皮	27.66	100.00	15	桔梗	柴胡	16.79	100.00
6	桔梗	人参	27.61	100.00	16	甘草	薄荷	15.41	80.29
7	桔梗	防风	27.61	100.00	17	桔梗	薄荷	15.41	100.00
8	甘草	川芎	24.08	80.05	18	桔梗	白芷	14.63	100.00
9	桔梗	川芎	24.08	100.00	19	桔梗	荆芥	14.41	100.00
10	桔梗	半夏	20.93	100.00	20	桔梗	贝母	13.20	100.00

表 7 含桔梗方剂中常用 3 味药组合(前 20 项)

Table 7 Common three-medicine combinations in formulas containing Jiegeng (Platycodonis Radix) (Top 20)

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%
1	桔梗	茯苓、甘草	24.57	100.00	11	甘草	薄荷、桔梗	15.41	80.29
2	甘草	川芎、桔梗	24.08	80.05	12	桔梗	人参、茯苓	15.35	100.00
3	桔梗	陈皮、甘草	20.71	100.00	13	甘草	陈皮、茯苓	14.91	80.74
4	桔梗	人参、甘草	19.88	100.00	14	桔梗	陈皮、茯苓	14.91	100.00
5	桔梗	黄芩、甘草	19.71	100.00	15	桔梗	川芎、当归	14.30	100.00
6	桔梗	当归、甘草	19.66	100.00	16	桔梗	连翘、甘草	12.76	100.00
7	桔梗	川芎、甘草	19.27	100.00	17	甘草	半夏、茯苓	12.70	81.74
8	桔梗	防风、甘草	18.94	100.00	18	桔梗	半夏、茯苓	12.70	100.00
9	桔梗	枳壳、甘草	15.96	100.00	19	桔梗	白术、甘草	12.59	100.00
10	桔梗	半夏、甘草	15.96	100.00	20	桔梗	柴胡、甘草	12.53	100.00

表 8 高频中药 4 味药组合关联分析

Table 8 Association analysis of four-medicine combinations of high-frequency Chinese medicines

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%
1	甘草	陈皮、茯苓、桔梗	14.91	80.74	5	甘草	川芎、防风、桔梗	11.32	82.44
2	甘草	半夏、茯苓、桔梗	12.70	81.74	6	桔梗	人参、茯苓、甘草	11.26	100.00
3	桔梗	陈皮、茯苓、甘草	12.04	100.00	7	桔梗	川芎、当归、甘草	11.10	100.00
4	甘草	半夏、陈皮、桔梗	11.71	82.08	8	桔梗	半夏、茯苓、甘草	10.38	100.00

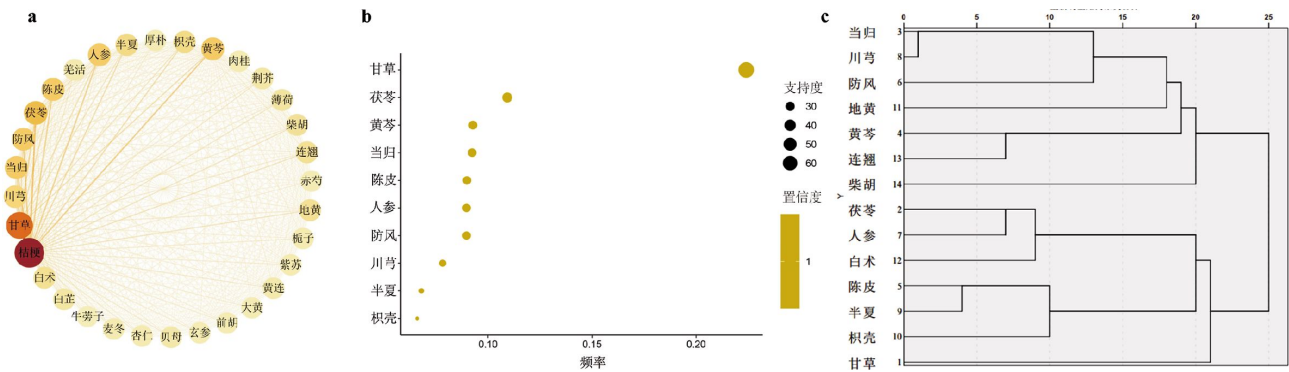


图 1 含桔梗方剂中常用药物配伍

Fig.1 Common medicine combinations in formulas containing Jiegeng (Platycodonis Radix)

注:a.含桔梗方剂中常用药物组合网络化展示;b.含桔梗方剂中高频药物关联规则分析气泡图展示;c.含桔梗方剂中高频药物聚类分析。每味药物所在节点颜色越深,面积越大,代表相互关系的药物味数越多,程度越大;连线颜色越深,代表两味药物之间关系程度越大。气泡越大,代表该药物的支持度百分比越大,气泡颜色深度代表置信度大小,气泡对应横轴坐标为该药物在所有纵轴涉及药物当中的频率。

表 9 含桔梗方剂主治病证分类

Table 9 Classification of main indications for formulas containing Jiegeng (Platycodonis Radix)

序号	中医病证分类	频数/次	频率	序号	中医病证分类	频数/次	频率
1	肺系病证	571	18.78%	8	儿科病证	144	4.74%
2	气血津液病证	514	16.91%	9	五官科病证	140	4.61%
3	脾胃系病证	426	14.01%	10	妇科病证	134	4.41%
4	外科病证	267	8.78%	11	肢体经络病证	99	3.26%
5	心系病证	256	8.42%	12	肾系病证	69	2.27%
6	肝胆系病证	215	7.07%	13	寄生虫病	5	0.16%
7	脑系病证	200	6.58%	总计	—	3 040	100.00%

草、茯苓、黄芩等共 12 味中药;筛选与桔梗配伍频次较高的中药分类共 14 种;筛选与桔梗配伍频次较高的中药归经共 10 个。运用 Cytoscape 绘制桔梗高频配伍药对-分类-归经的关联网络图,结果见图 2。

2.1.8 主治肺系病证含桔梗方剂统计结果 因含桔梗方剂的主治病证分类中肺系疾病排名第一,重新对含桔梗方剂治疗肺系疾病进行数据挖掘分析。如表 6—8 所示,利用 IBM SPSS Modeler 18.0 对主治肺系病证的含桔梗方剂进行关联规则分析,共得到 13 组药物组合,其中药对组合 9 组、3 味药组合 4

组。如图 3a—3b 所示,对所涉及 10 味药物进行关联分析网状图可视化及其与桔梗关联分析的支持度和置信度结果进行气泡图的展示。

2.1.9 主治肺系病证含桔梗方剂聚类分析结果 选取主治肺系病证含桔梗方剂中常用药物组合当中所涉及的药物进行聚类分析,得到 3 味单药、2 组 3 味药物组合,分别是甘草、人参、黄芩;陈皮-半夏-茯苓、杏仁-桑白皮-贝母。具体结果见图 3c。主治肺系病证含桔梗方剂的聚类结果中多为治疗不同类型的肺炎^[8-10],故后续网络药理学靶点预测以“肺炎”为关

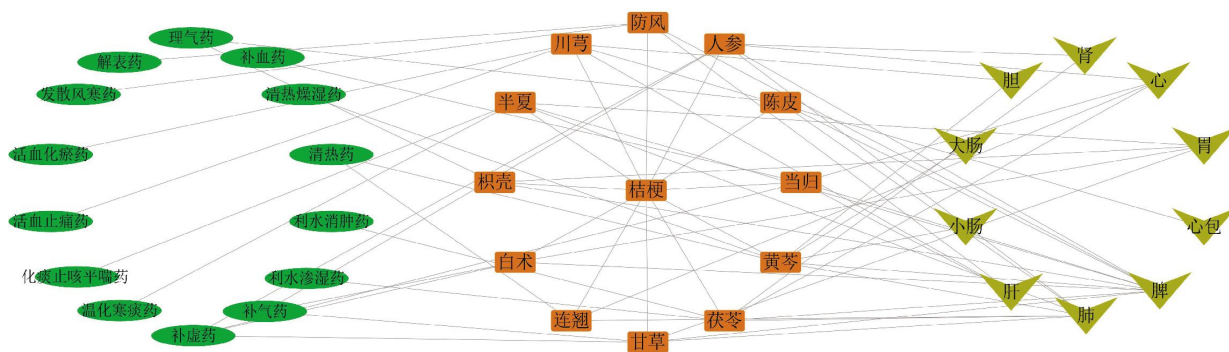


图2 桔梗高频配伍药对-分类-归经的关联网络图

Fig.2 Association network diagram of high-frequency medicine pairs containing Jiegeng (Platycodonis Radix)-classification-meridian affinity

表 10 主治肺系病证含桔梗方剂常用药物组合

Table 10 Common medicine combinations containing Jiegeng (*Platycodonis Radix*) for the treatment of lung system diseases

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%
1	桔梗	甘草	75.83	100.00	8	桔梗	陈皮、甘草	25.92	100.00
2	桔梗	茯苓	36.95	100.00	9	桔梗	人参	25.39	100.00
3	桔梗	陈皮	31.87	100.00	10	桔梗	黄芩	24.69	100.00
4	桔梗	茯苓、甘草	29.95	100.00	11	桔梗	桑白皮	22.07	100.00
5	桔梗	杏仁	26.97	100.00	12	桔梗	半夏、甘草	22.07	100.00
6	桔梗	半夏	26.62	100.00	13	桔梗	人参、甘草	20.14	100.00
7	桔梗	贝母	26.09	100.00	—	—	—	—	—

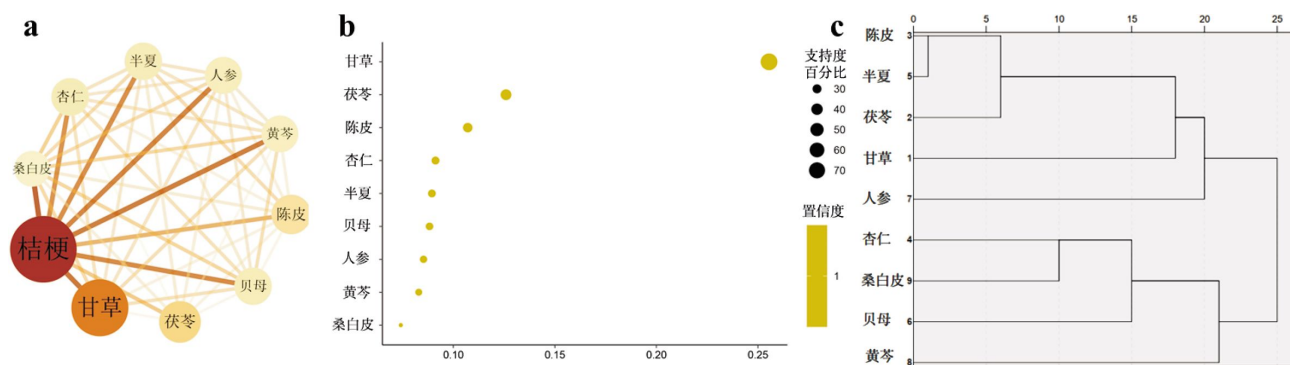


图3 含桔梗方剂治疗肺系疾病常用药物配伍

Fig.3 Common medicine combinations in formulas containing Jiegeng (*Platycodonis Radix*) for the treatment of lung system diseases

注;a.主治肺系病证含桔梗方剂中常用药物组合网络化展示;b.主治肺系病证含桔梗方剂中高频药物关联规则分析气泡图展;c.主治肺系病证含桔梗方剂中常用药物聚类分析。每味药物所在节点颜色越深,面积越大,代表它相互关系的药物味数越多,程度越大;连线颜色越深,代表两味药物之间关系程度越大。气泡越大,代表该药物的支持度百分比越大,气泡颜色深度代表置信度大小,气泡对应横轴坐标为该药物在所有纵轴涉及药物当中的频率。

关键词进行预测。

2.2 网络药理学结果

2.2.1 桔梗治疗肺炎关键靶点 共获取桔梗作用靶点 17 个,肺炎疾病靶点 5 384 个。通过韦恩图在线绘制网站绘制桔梗作用靶点和肺炎疾病靶点的韦恩

图,获得桔梗治疗肺炎关键靶点 16 个。详见图 4a。

2.2.2 桔梗治疗肺炎关键靶点 PPI 分析 如图 4b 所示,将关键靶点输入 STRING 数据库,获取桔梗与肺炎交集靶点 PPI 网络。

2.2.3 药物-成分-靶点-疾病网络图 如图 4c 所

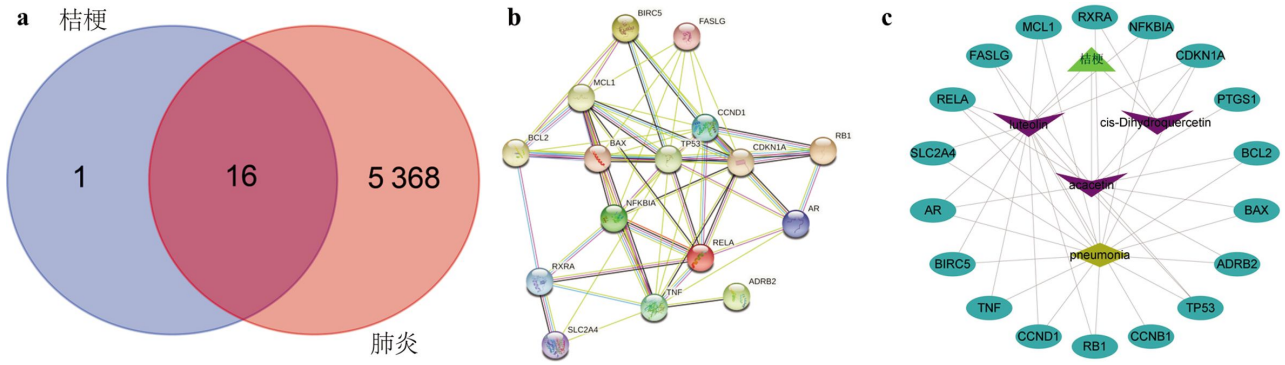


图 4 桔梗治疗肺炎作用靶点

Fig.4 Therapeutic targets of Jiegeng (Platycodonis Radix) for pneumonia

注:a. 桔梗治疗肺炎的靶点韦恩图;b.桔梗治疗肺炎的 PPI 网络图;c. 药物-成分-靶点-疾病网络图。

示,将桔梗作用成分、靶点以及疾病靶点导入 Cytoscape 3.8.0,构建“药物-成分-靶点-疾病”可视化网络图。

2.2.4 GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析 GO 分析结果显示,分子功能(molecular function, MF)分析得到结果 74 条,生物过程(biological process, BP)分析得到结果 1 121 条结果,细胞成分(cellular component, CC)得到结果 18 条。分别选取基因富集数目前 10 进行图片展示(图 5a)。如图 5b 所示,对 16 个关键靶点进行 KEGG 通路富集分析,共富集到 15 条信号通路。

2.3 动物实验

2.3.1 HE 染色观察各组小鼠肺组织病理学改变 正常组小鼠肺组织结构完整清晰,未见充血水肿和炎

性浸润;LPS 组小鼠肺组织结构紊乱,部分肺泡间隔破裂,视野内可见炎性浸润和渗出;桔梗组小鼠给药治疗后肺组织损伤程度减轻,仍可见部分肺组织破损和炎性浸润。详见图 6。

2.3.2 各组小鼠血清炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 情况 与正常组相比,LPS 组和桔梗组小鼠血清中 IL-1 β 和 IL-6 含量显著增加($P<0.05$),与 LPS 组相比,桔梗组小鼠血清中 IL-1 β 和 IL-6 含量显著降低($P<0.05$)。详见图 7。

4 讨论

桔梗作为“肺经引药”,其性苦、辛,归肺经,主要用于宣肺祛痰,缓解咽痛及声音嘶哑,治疗咳嗽多痰、肺病和吐脓等症状^[11]。本研究采用数据挖掘、网

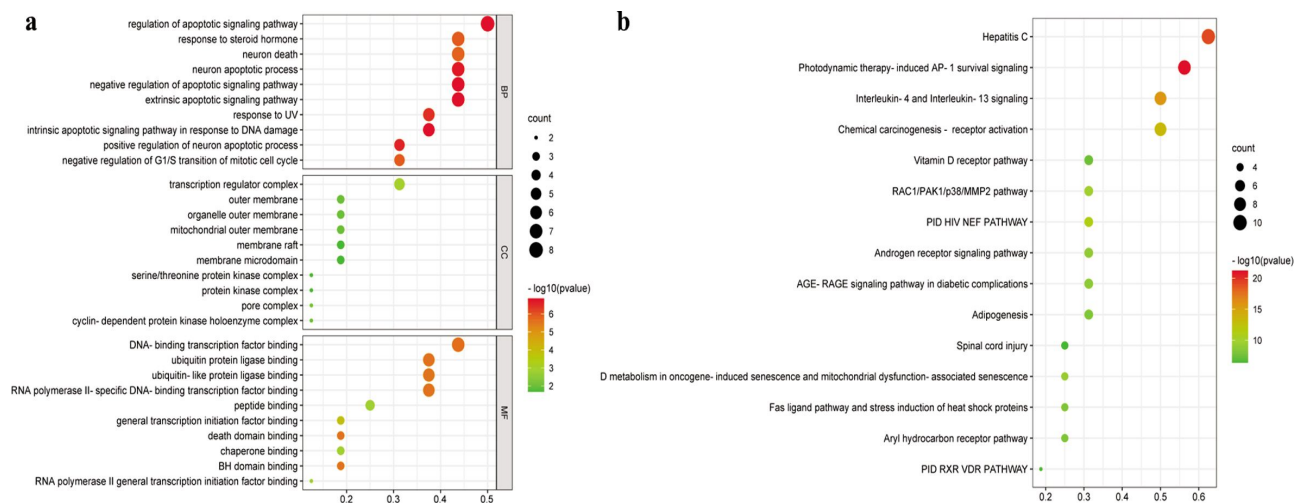


图 5 桔梗治疗肺炎富集分析

Fig.5 Enrichment analysis of Jiegeng (Platycodonis Radix) treating pneumonia

注:a. GO 分析气泡图;b. KEGG 通路分析气泡图。

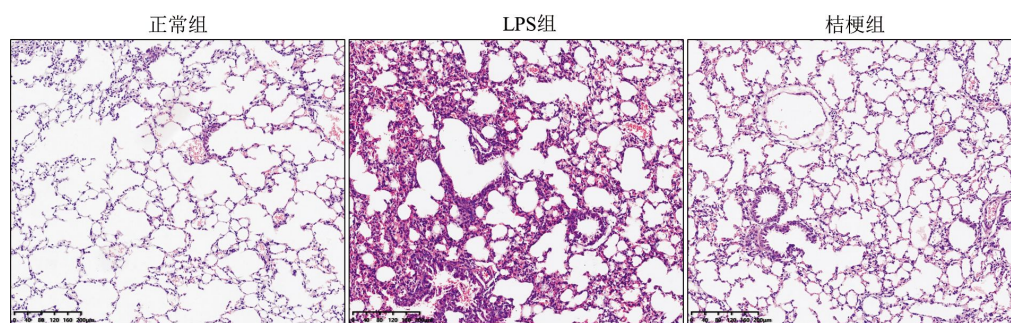


图 6 各组小鼠肺组织病理学改变

Fig.6 Pathological changes in lung tissue of mice in each group

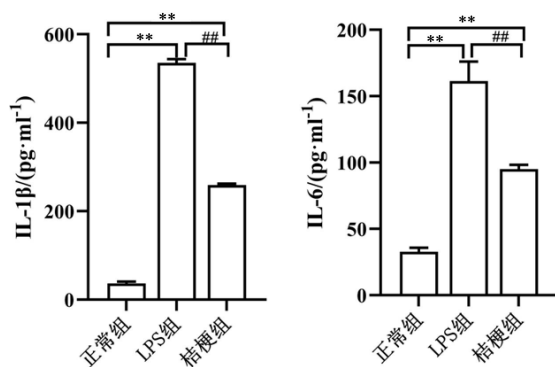


图 7 各组小鼠血清中 IL-1β 和 IL-6 含量变化

Fig.7 Changes in the serum levels of IL-1β and IL-6 of mice in each group

注:与正常组相比,** $P<0.05$;与 LPS 组相比,## $P<0.05$ 。

络药理学和动物实验相结合的方法,探讨含桔梗方剂的组方配伍规律、用药特点及疗效,旨在为临床运用桔梗治疗疾病提供理论基础。

通过药物频数统计和关联规则分析,发现桔梗常与甘草、茯苓、当归、黄芩、陈皮、防风、人参等药物配伍。桔梗与甘草的配伍最为常见,最早见于《伤寒论》,现代药理研究也证实了其协同抗炎效应^[12]。桔梗-茯苓药对中,桔梗宣肺助降,茯苓利水消肿,共同治疗肺失宣降导致的水肿、小便不利。桔梗常与陈皮等行气药、人参等补气药相配伍以调气,而桔梗-当归药对则补血活血,助心行血。研究表明,活血化瘀之法可用于治疗肺纤维化等肺系疾病^[13]。桔梗-黄芩药对中,黄芩清热燥湿、泻火解毒,与桔梗配伍治疗咳嗽等肺热证。桔梗与防风相配伍,主治外感导致的咳嗽。此外,桔梗与苦杏仁、桑白皮的组合虽未在核心药物组合中出现,但在治疗肺系疾病中有所应用。桔梗具有宣肺祛痰作用,杏仁止咳平喘,两者结合发挥显著效果。现代药理学研究也表

明,苦杏仁与桔梗的配伍使用在止咳、祛痰、平喘方面的效果优于单独使用^[14]。桔梗与桑白皮的组合,桑白皮归肺经,具有泻肺平喘的功效,与桔梗配伍可以清肺降气、化痰止咳,如在桑白皮汤中用于治疗痰热郁肺证^[15]。除常配伍的中药类别外,桔梗常配伍的中药药性包括温、寒、平,这与桔梗性平的特性相吻合。

研究发现,桔梗中的金合欢素、顺二氢槲皮素、木犀草素等活性成分通过作用于多个靶点,调控丙型肝炎、光动力疗法诱导的激活蛋白-1 存活信号等通路,抑制疾病症状^[16]。金合欢素具有抗炎作用^[17],木犀草素能降低髓体过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性,抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 等蛋白的表达,同时提高 IL-4 和 IL-10 水平,减轻炎症反应^[18]。桔梗皂苷 D 和木犀草素通过调节 IL-17 信号通路和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的信号通路,减少流感病毒感染后肺上皮细胞中 IL-6、TNF- α 等炎症因子的分泌和病毒载量,缓解炎症损伤^[19-21]。RELA 原癌基因在病毒感染后被激活,诱导 β 干扰素以及其他免疫介质的编码,抑制病毒繁殖,发挥抗病毒感染的作用^[22],同时通过调控核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的转录激活调节炎症反应^[23]。在 LPS 诱导的肺损伤小鼠模型中,肿瘤抑制因子 53(tumor suppressor gene 53, p53)的表达水平升高^[24],这些研究成果支持了本研究中成分和靶点的可靠性。此外,本研究的动物实验也证实,桔梗能显著降低 LPS 诱导的血清中 IL-1 β 和 IL-6 的分泌,缓解肺组织的炎症损伤。

综上所述,本研究多学科交叉进行,从不同角度深入探讨含桔梗方剂的用药规律及作用机制,揭示

了桔梗在治疗肺系疾病中的配伍规律和用药特点,为临床医生提供了用药参考,以提高治疗效果和安全性。同时,通过分析桔梗的主要活性成分及其作用靶点,为开发以桔梗为主要成分的新药提供了理论基础和研究方向。研究提供的桔梗与其他药物的配伍组合有助于根据患者具体病情设计个体化治疗方案。但本研究尚需进一步实验探讨分子机制,进行长期毒性和安全性评估以及临床试验以验证其疗效和安全性,并扩大研究范围以探索桔梗在其他疾病治疗中的潜力,优化其给药途径和剂型以提高治疗效果。

参考文献

- [1] 李超, 张欢, 汲晨峰. 桔梗化学成分、药理作用及现代应用研究进展[J/OL]. 中国药学杂志, 1-17[2024-11-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20241108.1143.010.html>.
- [2] 郭小乐. 国医大师张磊辨治肺系疾病临床经验及学术思想研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [3] 柏兆方, 石伟, 高源, 等. 中药配伍减毒新策略新方法: 成分靶标效应互作[J/OL]. 中国中药杂志, 1-9[2024-11-11]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20241025.601>.
- [4] 刘嘉辉, 黄颖娟, 吕东勇, 等. 数据挖掘在中医药领域的研究态势及应用分析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 953-955.
- [5] 马心悦, 黄家望, 朱梦晨, 等. 基于网络药理学探讨固表防感加减方在免疫抑制小鼠预防流感病毒中的作用机制及实验验证[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(7): 1447-1453, 中插 2-中插 5.
- [6] 钟赣生. 中药学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 313-314.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-二部: 2020 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [8] 范淑月, 陈宣妤, 赵一霖, 等. 经典名方清燥救肺汤的古今文献分析与关键信息考证[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-18[2024-12-1]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20251064>.
- [9] 方芳, 蔡成思. 加味桔梗汤合保和丸治疗小儿支气管肺炎的临床研究[J]. 中药材, 2018, 41(7): 1754-1756.
- [10] 韩秀丽, 尹敏静. “多靶点”啄治法联合半夏桔梗通窍汤治疗痰凝血瘀型成人鼾症的临床研究[J]. 广东药科大学学报, 2024, 40(4): 139-142.
- [11] 谢湘兰, 吴煜. 桔梗崇原论舟楫之说[J]. 中医药导报, 2018, 24(8): 19-21.
- [12] 汪聪聪, 张玉玲, 耿文洁, 等. 基于经典方桔梗汤的桔梗-甘草药对配伍研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 826-831.
- [13] 丁大力, 沈学彬, 姚佳慧, 等. 中药治疗肺纤维化的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(22): 7006-7024.
- [14] 陈苑林. 苦杏仁与桔梗止咳、平喘、祛痰的配伍比例和机制探讨[J]. 心理月刊, 2020, 15(5): 190.
- [15] 白晨晓, 姜迪, 王丽雯, 等. 中西医结合治疗痰热郁肺型 AECOPD 有效性的贝叶斯网状 Meta 分析[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(3): 10-16.
- [16] 井亚江, 王七龙, 黄建萍, 等. 桔梗质量标志物筛选[J]. 中成药, 2024, 46(10): 3393-3399.
- [17] 邓亚羚, 叶先文, 刘敏敏, 等. 药食同源桔梗和百合配伍治疗肺炎的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2403-2412.
- [18] BOEING T, SOUZA P D, SPECA S, et al. Luteolin prevents irinotecan-induced intestinal mucositis in mice through antioxidant and anti-inflammatory properties[J]. British Journal of Pharmacology, 2020, 177(10): 2393-2408.
- [19] HE Q H, LI L, NING Y, et al. Study on the inhibition of PLD on IAV-induced pulmonary macrophage based on autophagy and apoptosis[J]. Pharmacognosy Magazine, 2020, 16(67): 132.
- [20] 黄家望, 王康宇, 马心悦, 等. 基于 VEGF/PI3K/Akt/eNOS 信号通路探讨木犀草素干预 A 型流感病毒的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(9): 1584-1590.
- [21] FENG Z Y, WANG K Y, HUANG J W, et al. Exploration of the active components and mechanism of Jiegeng (platycodonis Radix) in the treatment of influenza virus pneumonia through network pharmacology analysis and experimental verification[J]. Chemical Biology & Drug Design, 2024, 104(5): e70007.
- [22] BAIS S S, RATRA Y, KHAN N A, et al. Chandipura virus utilizes the prosurvival function of RelA NF- κ B for its propagation[J]. Journal of Virology, 2019, 93(14): e00081-e00019.
- [23] 谭福雄, 黄峰, 李瑶, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨甘露消毒丹治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的机制[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 44-53.
- [24] 刘方舟, 李萌, 李园白, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究复方芩兰口服液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(3): 1006-1019.

(本文编辑 苏维)