

## 基于数据挖掘和网络药理学探讨刘小涓教授临床辨治小儿咳嗽的 用药规律与机制

张庆玲<sup>1</sup>, 王 鹏<sup>2</sup>, 曹 霞<sup>3</sup>, 刘小涓<sup>4\*</sup>

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 潍坊市中医院, 山东 潍坊 261000;  
3. 山西中医药大学临床学院, 山西 晋中 030619; 4. 北京中医药大学深圳医院, 广东 深圳 518172)

**摘要:** **目的** 探讨刘小涓教授临床辨治小儿咳嗽组方用药特点、规律与机制。**方法** 收集刘小涓教授治疗小儿咳嗽的病案,运用中医传承计算平台 V 3.0 软件分析其组方用药特点及规律。基于网络药理学进行 KEGG 通路分析,寻找潜在信号通路。**结果** 共收录病案 106 则,涉及方剂 106 首,中药 85 味,其中排名前 5 位的中药为甘草、姜半夏、苦杏仁、桔梗、陈皮;药物四气以温、寒为主,五味以苦、辛为主,归经以肺经最多,化痰止咳平喘类药物使用频次最高,聚类得到核心药物组合 5 首。KEGG 通路分析得出主要通路为 HIF-1 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶通路、TNF 信号通路等。**结论** 小儿咳嗽多为本虚标实,要在祛除风、寒、热等外邪的同时,燥化内在痰湿之邪,补益脾肺之元气。网络药理学分析表明临床经验方治疗咳嗽的潜在信号是与炎症细胞、炎性介质、细胞因子共同参与的气道高反应性有关。

**关键词:** 咳嗽;中医传承计算平台;K-means 聚类;网络药理学;信号通路;炎性介质

**中图分类号:** R272;R249 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2024)06-0029-07

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.06.007

## Exploring the Medication Patterns and Mechanisms of Clinical Differentiation and Treatment of Pediatric Cough Based on Data Mining and Network Pharmacology

ZHANG Qingling<sup>1</sup>, WANG Peng<sup>2</sup>, CAO Xia<sup>3</sup>, LIU Xiaowei<sup>4</sup>

(1. First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;  
2. Weifang Traditional Chinese Medicine Hospital, Weifang 261000, China;  
3. Clinical College of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China;  
4. Shenzhen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen 518172, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the characteristics, patterns, and mechanisms of professor Liu Xiaowei's clinical differentiation and treatment of pediatric cough. **Methods** Clinical cases treated by professor Liu Xiaowei for pediatric cough were collected, and the characteristics and patterns of the prescriptions were analyzed using the Traditional Chinese Medicine Inheritance Computing Platform V 3.0 software. Based on network pharmacology, KEGG pathway analysis was performed to identify potential signaling pathways. **Results** A total of 106 cases were collected, involving 106 formulas and 85 Chinese medicinal herbs. The top five herbs used were Glycyrrhiza (Licorice), Zingiber (Ginger), Armeniacae Semen (Bitter Apricot Seed), Platycodon (Bellflower), and Citri Reticulatae Pericarpium (Tangerine Peel). The properties of the herbs were primarily warm and cold, with bitter and pungent flavors dominating. The majority targeted the lung meridian, and the most frequently used herbs were those for resolving phlegm, stopping cough, and relieving wheezing. Clustering resulted in five core herbal combinations. KEGG pathway analysis identified the main pathways as the HIF-1 signaling pathway, phosphoinositide 3-kinase-protein kinase pathway, and TNF signaling pathway. **Conclusions** Pediatric cough is often

**基金项目:** 刘小涓省级名中医传承工作室(SXSM2YG2S022)

**作者简介:** 张庆玲(1993-),女,在读博士研究生,E-mail: zhangqinglingtcm@163.com

\* **通信作者:** 刘小涓(1960-),女,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:小儿肺系疾病研究,E-mail: 1424948004@qq.com

characterized by deficiency and excess patterns. It is essential to eliminate external pathogens such as wind, cold, and heat while also drying internal phlegm-dampness and tonifying the spleen and lung Qi. Network pharmacology analysis indicates that the potential signaling involved in the clinical experience formulas for treating cough is related to airway hyperreactivity, which involves inflammatory cells, inflammatory mediators, and cytokines.

**KEY WORDS:** cough; TCM inheritance platform system; K-means; network pharmacology; signaling pathway; inflammatory mediators

咳嗽是以咳嗽阵作为主症的肺系疾病<sup>[1]</sup>。小儿咳嗽的记载,首见于隋代《诸病源候论》,其主张“风寒之邪易袭肺卫”,以风寒为主要外因。本病发生不分季节,不限年龄段,但以婴幼儿冬春季发病最常见。咳嗽如不能得到及时有效的治疗,很可能引起呼吸道黏膜损伤,从而诱发哮喘。

刘小渭教授师承自全国名中医贾六金教授。在多年临床实践中,她深知治咳辨证准确性的重要性,只有辨证精准方能辨证施治,发挥药效。临床用药多以辛温和苦寒为主,体现“辛开苦降”之法。

本研究收集、整理刘教授治疗咳嗽的处方,采用“中医传承计算平台(V 3.0)”软件探讨其治疗咳嗽的用药特点及经验。并基于网络药理学分析 KEGG 通路,预测潜在信号通路,以期为刘小渭教授的学术经验传承提供科学依据。

## 1 研究资料

1.1 病例来源与诊断标准 数据选取刘小渭教授2018年6月至2021年6月门诊治疗小儿咳嗽的病历处方,参照中华中医药学会肺系病分会和世界中医药学会联合会肺系病专业委员会联合发布的《咳嗽中医诊疗专家共识意见(2021版)》中咳嗽的诊断标准<sup>[2]</sup>。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:①基本资料完整者;②符合诊断标准的咳嗽患者;③至少有一次复诊,且初诊结果判断为好转或痊愈者。排除标准:①病例资料不完整者;②临床诊断不符合咳嗽诊断标准者;③合并有其他系统严重疾病者;④长期合并使用其他具有止咳作用的中药或西药者。

## 2 研究方法

### 2.1 建立数据库

2.1.1 数据收集与规范 根据诊断标准收集病案,参照《中国药典(2020版)》将处方中药物名称规范化处理,如“炙麻黄”规范为“麻黄”、“杏仁”规范为“苦杏仁”等<sup>[3-4]</sup>。

2.1.2 数据录入及核对 将病案数据录入 Excel 中,

安排专人进行核对,保证录入数据的准确性。按照软件要求进行数据标准化并建立数据库。

### 2.2 数据分析

2.2.1 数据上传 登录中医传承计算平台 V 3.0 软件,应用“数据管理”模块将 Excel 数据库中的方剂覆盖上传至软件。

2.2.2 频次统计分析 运用“数据分析”模块进行药物使用频次、药物四气、五味、归经、功效频次等的统计。

2.2.3 组方规律分析 对录入方剂进行药物组合和关联规则分析,对所得核心药物组合进行网络化展示,所得关联规则按置信度高低排序。

2.2.4 聚类分析 采用 K-means 聚类并进行回归模型展示,得到核心组合(类方)。

2.3 网络药理学研究 应用 TCMSp 数据库、文献获取核心中药的活性成分,通过 Pubchem、Swiss Target Prediction 和 SEA 数据库获取共有成分靶点,从 Genecards 和 DisGeNET 数据库获得疾病靶点。通过 Venny 2.1 对化合物和疾病靶点取交集获得潜在作用靶点。

应用 String 数据库构建蛋白靶点相互作用网络(PPI),利用 Cytoscape 3.8.2 软件构建“药物-成分-疾病-靶点”相互作用网络图,基于 David 数据库进行 KEGG 通路分析,获得核心中药组合治疗咳嗽的潜在信号通路。

## 3 结果

3.1 用药频次统计 应用“数据分析”模块统计方剂中药物出现频次,共计 85 味中药,用药频次 $\geq 15$ 的药物有 36 味。结果见表 1。

3.2 用药四气、五味统计 选择“统计分析”模块,对每味药的四气、五味的分布进行频数统计。结果见表 2。

3.3 药物归经统计 咳嗽所用 85 味中药的归经分布见表 3。

表 1 高频药物应用频次统计表(频次≥15)

序号	药物	频数/次	序号	药物	频数/次
1	甘草	106	19	牛蒡子	31
2	姜半夏	89	20	菊花	28
3	苦杏仁	80	21	地龙	28
4	桔梗	76	22	太子参	26
5	陈皮	68	23	枳实	26
6	浙贝母	65	24	桑叶	26
7	麻黄	55	25	前胡	25
8	黄芩	52	26	白术	25
9	茯苓	49	27	瓜蒌	22
10	射干	40	28	麦芽	22
11	胆南星	37	29	石膏	22
12	百部	37	30	莱菔子	21
13	紫菀	36	31	六神曲	21
14	款冬花	35	32	山楂	21
15	蝉蜕	34	33	辛夷	20
16	连翘	33	34	荆芥	19
17	金银花	32	35	紫苏子	16
18	白前	32	36	细辛	15

表 2 咳嗽用药的四气、五味频次分布

序号	四气	频次	序号	五味	频次
1	温	524	1	苦	925
2	寒	489	2	辛	642
3	平	333	3	甘	570
4	凉	49	4	酸	119
5	热	11	5	咸	42

表 4 药物组合分析(频次≥54)

序号	药物组合	频次/次	序号	药物组合	频次/次	序号	药物组合	频次/次
1	甘草,姜半夏	89	8	姜半夏,陈皮	64	15	甘草,桔梗,浙贝母	56
2	甘草,苦杏仁	80	9	甘草,姜半夏,陈皮	64	16	苦杏仁,浙贝母	55
3	甘草,桔梗	76	10	苦杏仁,桔梗	62	17	甘草,苦杏仁,浙贝母	55
4	姜半夏,苦杏仁	69	11	甘草,苦杏仁,桔梗	62	18	甘草,麻黄	55
5	甘草,姜半夏,苦杏仁	69	12	姜半夏,桔梗	61	19	姜半夏,浙贝母	54
6	甘草,陈皮	67	13	甘草,姜半夏,桔梗	61	20	甘草,姜半夏,浙贝母	54
7	甘草,浙贝母	65	14	桔梗,浙贝母	56			

表 3 中药的归经频次分布

序号	归经	频次	序号	归经	频次
1	肺	1 252	7	肾	117
2	脾	565	8	膀胱	105
3	胃	453	9	小肠	97
4	心	389	10	胆	70
5	肝	257	11	三焦	4
6	大肠	180	12	心包	0

3.4 用药功效统计 按照中药功效分类法,将使用频次高的 10 类药物功效进行了统计,如图 1 所示。

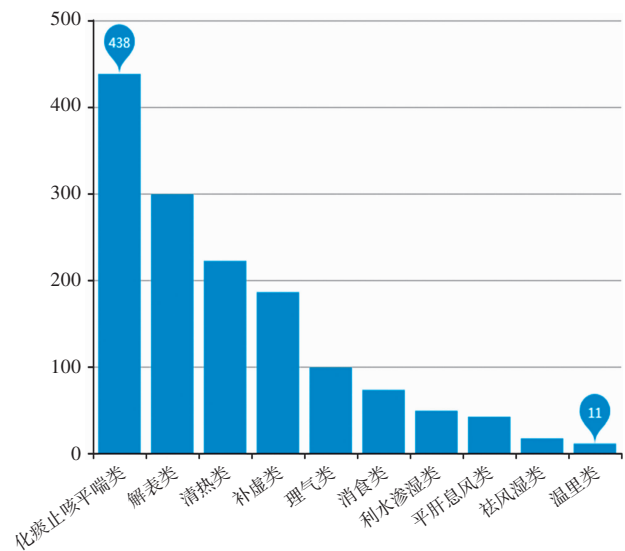


图 1 用药功效统计图

3.5 常用药物组合及关联规则 选择“关联规则”模块,得到出现频次≥54的对药或角药组合 20 组。结果见表 4。选择“规则分析”,得到置信度≥90%的关联规则 15 条,结果见表 5。药物组合网络化展示如图 2。

表 5 药物关联规则情况 (置信度 ≥ 90%)

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
1	麻黄→甘草	1	6	苦杏仁→甘草	1	11	桔梗→甘草	1
2	姜半夏,桔梗→甘草	1	7	苦杏仁,桔梗→甘草	1	12	浙贝母→甘草	1
3	姜半夏,浙贝母→甘草	1	8	苦杏仁,浙贝母→甘草	1	13	桔梗,浙贝母→甘草	1
4	陈皮→姜半夏	0.96	9	姜半夏,陈皮→甘草	1	14	姜半夏→甘草	1
5	陈皮→甘草	1	10	甘草,陈皮→姜半夏	0.96	15	姜半夏,苦杏仁→甘草	1

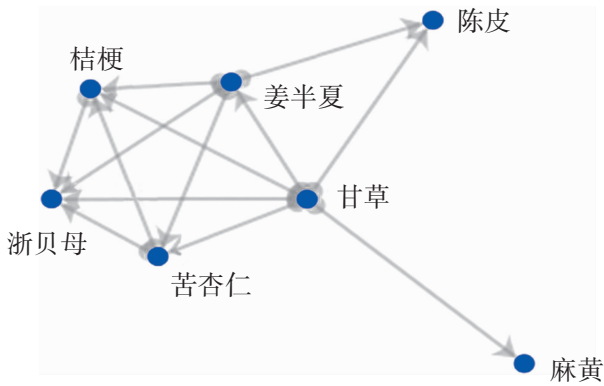


图 2 药物组合关联性网络图

3.6 核心药物组合与聚类分析结果 应用 K-means 算法得到 5 个核心组合(类方),可能为潜在的核心药物组合,结果见表 6。K-means 算法与回归模型的示意图如图 3。

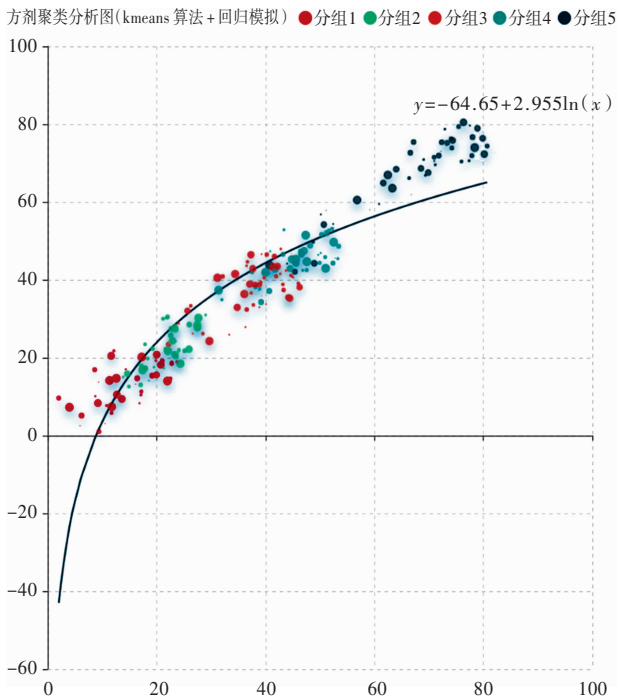


图 3 用药聚类分析回归模型图

表 6 用药聚类分析核心组合分析

序号	核心组合
1	甘草-姜半夏-陈皮-茯苓-太子参-白术
2	甘草-苦杏仁-姜半夏-黄芩-胆南星-浙贝母
3	甘草-桔梗-苦杏仁-牛蒡子-浙贝母-桑叶
4	甘草-细辛-姜半夏-麻黄-桂枝-五味子
5	桔梗-甘草-苦杏仁-浙贝母-姜半夏-荆芥

3.7 核心组合网络药理学 依据用药频次、药物组合关联性和用药聚类分析,确定桔梗、甘草、苦杏仁、浙贝母、姜半夏为治疗咳嗽核心药物,对这一药物组合进行作用机制分析。

3.7.1 药物-成分-靶点-疾病网络模型 运用 TCM-SP 数据库、药典及文献,按口服生物利用度 (OB) ≥ 30%, 类药性 DL ≥ 0.18 条件筛选出有效成分 41 个,其中桔梗 7 个、甘草 4 个、苦杏仁 12 个、浙贝母 6 个、姜半夏 12 个。通过 Pubchem、Swiss Target Prediction 数据库获取对应靶点 523 个。

在 GeneCards 数据库以“cough”和“inflammation”为关键词检索获得咳嗽相关的靶点。通过 Venny 2.1 对化合物和疾病靶点取交集获得潜在作用靶点 102 个,导入 Cytoscape 软件中,绘制“药物-成分-靶点-疾病”相互作用的网络图,如图 4。图中蓝绿色代表药物,紫色代表活性成分,粉色代表共同靶点,绿色代表疾病名称。

3.7.2 药物-疾病共同靶点蛋白互作网络 在 STRING 数据库中分析得到蛋白相互作用的 PPI 网络图,如图 5 所示,

3.7.3 KEGG 通路分析结果 KEGG 分析以  $P \leq 0.05$  为标准选取富集程度最高的前 20 条信号通路,如图 6 所示。



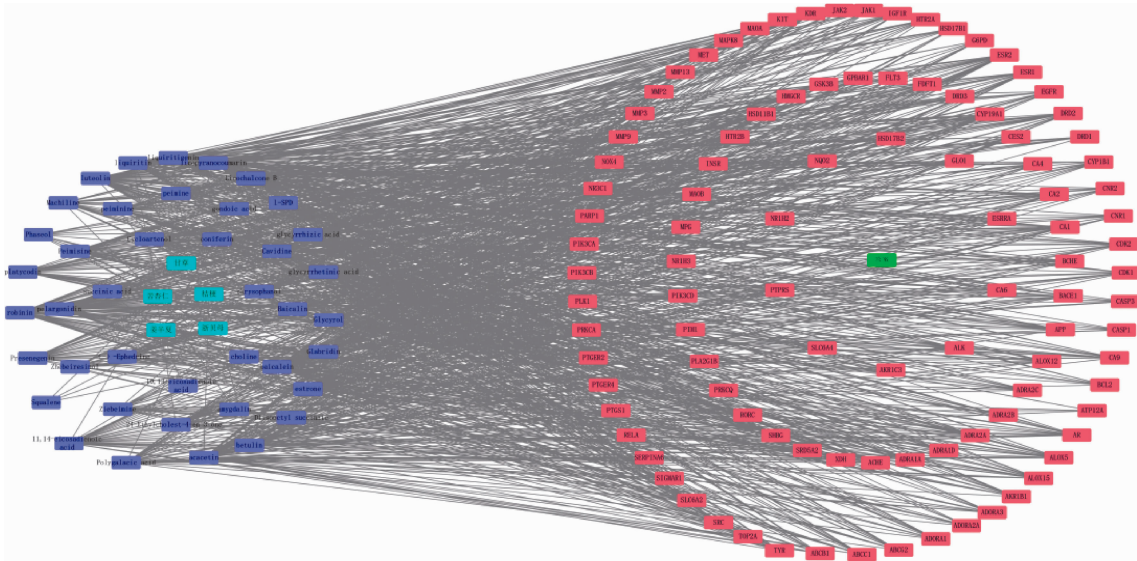


图 4 药物-成分-靶点-疾病相互作用网络图

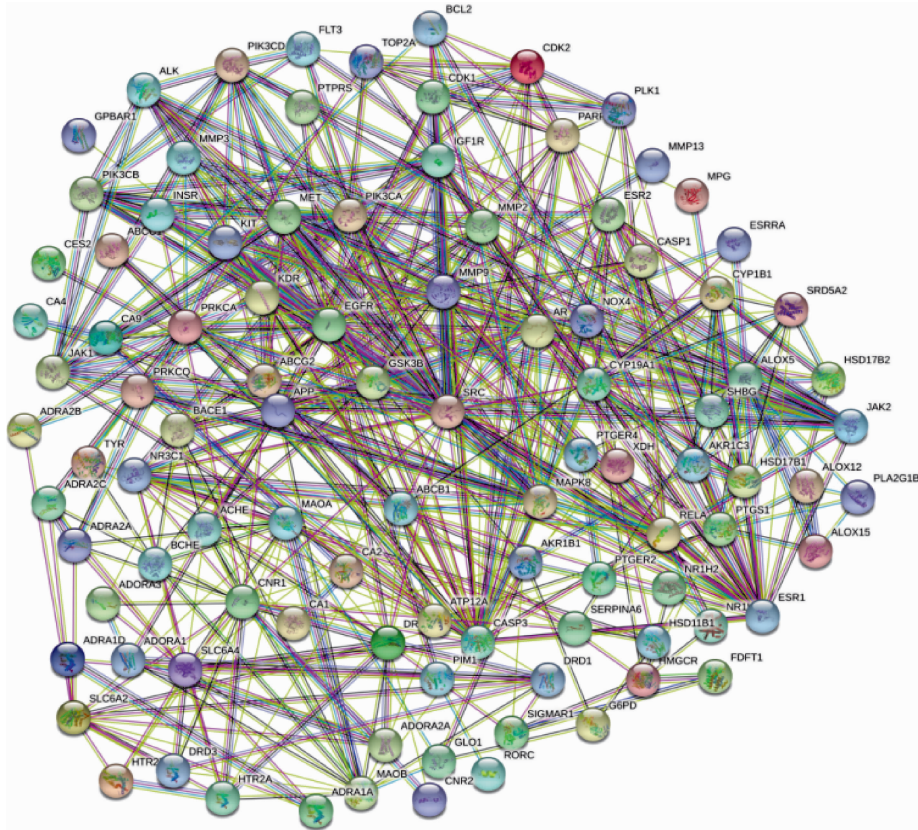


图 5 临床经验方“成分-疾病”共同靶点 PPI 图

### 4 讨论

4.1 从药物功效、频次分析 刘小涓教授治咳用药频次较高的药物,按照功效划分为六类:化痰止咳平喘药、解表药、清热药、补虚药、理气药、消食药。

从药物频次分析:所收集方中均含甘草,除调和诸药之外,更多的是其性甘味平,可益气补中,起到

固护脾胃的作用。半夏性温而燥,为燥湿化痰、温化寒痰要药;苦杏仁可降上逆之肺气,与半夏相配,体现“辛开苦降”之法。陈皮长于燥湿化痰,又可理气宽胸,平顺肺气,与半夏相配可增燥湿化痰之效。桔梗为治肺经气分病之要药。浙贝母可清热化痰,降泄肺气,配半夏、桔梗、苦杏仁均可起到可相须相使

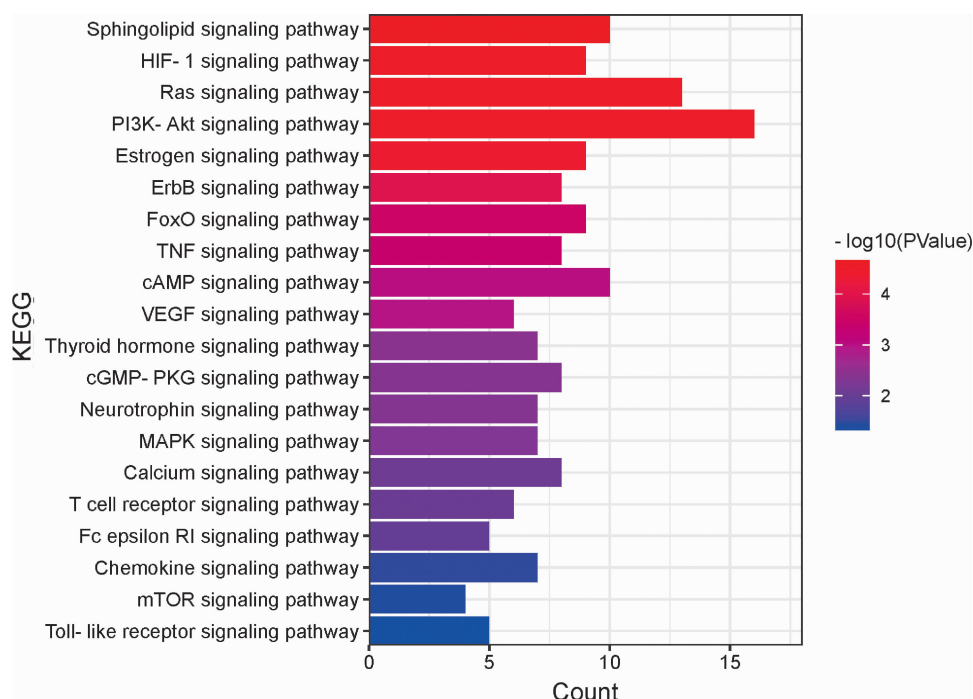


图 6 KEGG 富集结果分析图

为用,增强功效的目的。

小儿脾常虚,肺脏娇嫩,易受侵袭。且脾生痰、肺储痰,肺脾气虚患儿常易感。结合小儿这一生理特点,刘小渭教授辨治小儿咳嗽首重“痰饮”,兼顾脾胃。

4.2 从核心药物组合分析 通过“聚类分析”,得到 5 个核心药物组合。

4.2.1 肺脾兼顾 核心组合 1 “甘草-姜半夏-陈皮-茯苓-太子参-白术”来源于全国名中医贾六金的自拟经验方“小儿复感灵”<sup>[5]</sup>。该方集补消、寒热、升降、开合于一方之中,共奏补脾益肺,化痰清热之功。刘教授认为对于临床上虚实夹杂之小儿咳嗽,切不可一味宣肺散邪。顾护患儿脾胃、调护正气是根本,坚持根本才可避免儿童易因外感复发咳嗽。

4.2.2 清热化痰 核心组合 2 “甘草-苦杏仁-姜半夏-黄芩-胆南星-浙贝母”来源于明代吴昆《医方考》中的清气化痰丸。“气之不清,痰之故也。能够治其痰,则气清也。”故用本方清肺化痰,用于痰热阻肺所致的咳嗽痰多、痰黄粘稠、胸腹满闷。

4.2.3 疏风清热 核心组合 3 “甘草-桔梗-苦杏仁-牛蒡子-浙贝母-桑叶”,来源于吴鞠通所著《温病条辨》中的桑菊饮,从“辛凉微苦”立法,取其疏风清热,宣肺止咳之效,治疗风热犯肺之小儿咳嗽。

4.2.4 温肺化饮 核心组合 4 “甘草-细辛-姜半夏-

麻黄-桂枝-五味子”,来源于张仲景所著《伤寒论》中将辛散与酸收相配伍,温化与敛肺相配伍的小青龙汤。适用于外寒内饮之咳嗽,使外感风寒引动伏肺之寒饮而作咳的小儿,表寒得解,伏饮得化,咳嗽自愈。

4.2.5 解表化痰 核心组合 5 “桔梗-甘草-苦杏仁-浙贝母-姜半夏-荆芥”中主要药物功效为化痰止咳,组合中荆芥长于发表散风,为发散风寒药中药性最为平和之品。该组合主治因感受风邪,无明显寒热偏颇之痰湿咳嗽。

4.3 核心中药组合治疗咳嗽的潜在信号通路 咳嗽与多种炎症细胞、炎性介质、细胞因子共同参与的气道高反应性有关<sup>[6]</sup>。PI3K/Akt 信号通路下游分子环磷酸腺苷(cAMP)可减轻炎症反应,有效缓解其咳嗽程度<sup>[7-8]</sup>。TNF- $\alpha$  为致炎因子,它能增加气道反应性<sup>[8]</sup>。因此,通过减少 TNF- $\alpha$  等炎性介质的释放,可达到止咳的目的<sup>[9]</sup>。HIF-1 是一种对氧敏感的转录因子,当细胞缺氧时,HIF-1 $\alpha$  会激活 IL-6、IL-8 的表达,从而加重炎症反应,导致咳嗽加剧<sup>[10]</sup>。当血清 HIF-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平降低,炎症反应得到缓解,咳嗽得到改善<sup>[11]</sup>。

## 5 结论

本研究采用中医传承计算平台对刘小渭教授辨治小儿咳嗽用药特点和经验进行数据挖掘研究,获得有数据支持的、可信的用药特点与经验。网络药理学



分析预测目标靶点基因可能参与信号通路主要是与炎症细胞、炎性介质、细胞因子有关。中医传承计算平台分析结果与网络药理学分析相结合,对潜在通路与作用机制进行分析,对后续的研究具有指导意义<sup>[13-15]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 王永炎,严世芸.实用中医内科学[M].第2版.上海:上海科学技术出版社,2009:164-171.
- [2] 孙增涛,师艺航,李小娟.咳嗽中医诊疗专家共识意见(2021)[J].中医杂志,2021,62(16):1465-1472.
- [3] 侯阳波,程记伟,朱晓艳,等.基于中医传承计算平台挖掘《证治准绳·类方》中风处方的用药规律[J].中药药理与临床,2022,38(3):190-194.
- [4] 国家药典委员.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [5] 刘小涓,韩亚鹏,贾六金老中医防治小儿反复呼吸道感染经验介绍[J].世界中西医结合杂志,2007(1):6-7.
- [6] 乔燕,朱潇潇,吴建元,等.清宣止咳颗粒对咳嗽大鼠抗炎和免疫调节的影响[J].中成药,2020,42(2):511-513.
- [7] 李煜,张毅,徐核,等.基于网络药理学的芩暴红止咳口服液抗炎、止咳、祛痰、平喘的作用机制研究[J].中国中药杂志,2021,46(22):5902-5911.
- [8] 王小丽,陈娟.小儿肺咳颗粒联合头孢曲钠治疗小儿感染后咳嗽疗效及对IFN- $\gamma$ 、CRP的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(7):224-227.
- [9] 周婷,罗银河,王孟清.小儿久咳剂对感染后咳嗽(肺热阴虚证)大鼠咳嗽敏感性及血清IL-5、TNF- $\alpha$ 、IgE含量的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(8):3637-3640.
- [10] 朱培,唐梦燕,闫东梅.HIF-1 $\alpha$ 及其相关信号转导通路在疾病中的研究进展[J].中国免疫学杂志,2020,36(13):1650-1653,1657.
- [11] 廖凯明,蒋文艳,师庆,等.肉桂温肺化痰汤对呼吸道感染后咳嗽患者气道炎症的疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(15):39-41.
- [12] 蒋丽霞,蒋文蔚.加味苏子降气汤联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J].新中医,2021,53(16):9-12.
- [13] 任星,杨静,张苑桐,等.基于数据挖掘和网络药理学的颈动脉粥样硬化用药规律及作用机制研究[J].中药新药与临床药理,2021,32(4):518-525.
- [14] 徐宁阳,王群,刘悦,等.基于数据挖掘和网络药理学分析《中国药典》治疗心悸药物配伍规律及其作用机制[J].天然产物研究与开发,2021,33(6):1045-1056.
- [15] 于宗良,王泽平,张晓因,等.基于数据挖掘的陈可冀院士治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病用药规律及机制研究[J].中华中医药学刊,2022,40(2):81-85,267.

(收稿日期:2024-10-26)

(上接第15页)

#### 参考文献:

- [1] 宗心南,李辉,张亚钦,等.中国7岁以下儿童生长标准的修订[J].中华儿科杂志,2023,61(12):1103-1108.
- [2] 丁樱.中医药治疗儿童生长发育疾病研究概况[J].中国中西医结合杂志,2023,43(11):1285-1290.
- [3] 宋艳玲,况琦,王晓鸣,等.健儿助长贴治疗身材偏矮儿童脾肾两虚证的临床疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2023,15(4):365-368.
- [4] 余瑜,王玲.文仲渝“五脏不足有余论”治疗矮身材及偏矮儿童临证体会[J].江西中医药,2022,53(4):30-32.
- [5] 陈佳佳,曹冰燕,阮纯秀,等.儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识[J].中国实用儿科杂志,2023,38(11):801-813.
- [6] 张建.关于中医学“矮小症”的定义思考[J].中国中西医结合儿科学,2013,5(3):213-214.
- [7] 朱锦善.儿科心鉴[M].北京:中国中医药出版社,2007:1442-1443.
- [8] 邢玉瑞.中医藏象学说的理论研究进展[M].北京:中国中医药出版社,2021:201-202.
- [9] 李哲,陈斐斐,韩小康,等.山药多糖关节腔注射对兔膝关节骨性关节炎炎症因子及关节软骨代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(23):88-96.
- [10] 吕志杰.经方祖药通释与应用丛书经方用药附余19味治验录[M].北京:中国医药科技出版社,2023:11.
- [11] 程妍,张守伟,李宜国.基于OPG/RANKL信号通路探讨黄精多糖对糖尿病大鼠骨质疏松骨代谢的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(16):4029-4033.

(收稿日期:2024-11-22)