

基于文献挖掘技术的海洋中药药对“石决明-牡蛎”应用规律及作用机制

庄培钧^{1,2,3}, 郝二伟^{1,2,3}, 李泽宇^{1,2,3}, 杜正彩^{1,2,3}, 侯小涛^{1,2,3,4*}, 邓家刚^{1,2,3*}

1. 广西中药药效研究重点实验室, 南宁 530200;
2. 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 南宁 530200;
3. 广西中医湿病方药理论与转化重点实验室, 南宁 530200;
4. 广西中医药大学药学院, 南宁 530200)

[摘要] 目的:对石决明-牡蛎的临床应用热点、发展趋势、配伍特点、应用规律及组方作用机制进行分析,为该药对临床应用及深入研究提供参考。方法:基于中国知网等多种现代文献数据库,检索含有石决明-牡蛎药对临床应用热点及现代临床处方,对药对临床应用热点及发展趋势利用Citespace进行可视化分析,对方剂的药物组成、功效主治、药物剂量等进行统计,运用SPSS Modeler 18.0等多种统计软件对石决明-牡蛎药对主治病症及配伍用药规律进行分析。结果:可视化分析中共纳入90篇文献,该领域近几年发文逐渐下降,其中临床应用热点关键词为高血压、络虚生风、失眠等。临床处方共检索到80首,涉及121味中药,配伍用药频次分析表明应用频率前10位的药物分别是钩藤、天麻、龙骨、牛膝、白芍、菊花、黄芩、栀子、甘草、首乌藤。关联规则分析表明核心配伍主要有“钩藤-牛膝”“龙骨-地龙-川芎”等,并结合因子可靠性分析,得到的新药物组合为“天麻-首乌藤-杜仲-桑寄生-益母草”“牛膝-钩藤”“黄芩-甘草-珍珠-夏枯草”“龙骨-地龙-僵蚕”“菊花-川芎”“茯苓-石菖蒲”“白芍-栀子-茯神”。石决明-牡蛎药对配伍主要用于治疗肝阳上亢型的病证,其中高血压占40.00%、偏头痛占30.00%、眩晕占15.00%;该药对用于治疗肝阳上亢病证时,主要的配伍药物分类为平肝息风药占19.86%、活血化瘀药占12.13%、安神药占10.08%。组方高频中药通过提高血浆一氧化氮(NO)水平、下调血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、抑制血管紧张素转换酶(ACE)等多途径发挥降低血压的作用。结论:通过对该研究结果的综合分析,石决明-牡蛎药对临床应用多用于肝阳上亢型高血压,多与补虚药、平肝息风药、清热药、安神药为主进行配伍,目的在于在息风止痉、平肝潜阳的同时,兼顾清热泻里、安定神智,增强该药对平肝潜阳之功效。

[关键词] 海洋中药; 药对; 石决明-牡蛎; 应用规律; 作用机制

[中图分类号] R284; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2023)19-0211-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230811 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230625.1051.001>

[网络出版日期] 2023-06-25 17:15:12

Application Regularity and Mechanism of Chinese Marine Drug Pair *Haliotidis Concha-Oystraea Concha* Based on Literature Mining Technology

ZHUANG Peijun^{1,2,3}, HAO Erwei^{1,2,3}, LI Zeyu^{1,2,3}, DU Zhengcai^{1,2,3}, HOU Xiaotao^{1,2,3,4*},
DENG Jiagang^{1,2,3*}

1. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China;
2. Guangxi Collaborative Innovation Center for Research on Functional Ingredients of Agricultural Residuse,

[收稿日期] 2023-04-26

[基金项目] 2022年农作物废弃物功能成分协同创新中心项目(0502200902);2020广西中药药效研究重点实验室运行补助项目(KJT20005);医疗机构制剂委托开发及提供备案资料

[第一作者] 庄培钧,在读硕士,从事中药理论与药效筛选研究,E-mail:150600587@qq.com

[通信作者] * 邓家刚,教授,博士生导师,从事中药理论与药效筛选研究,E-mail:dengjg53@126.com;

* 侯小涛,教授,博士生导师,从事中药活性成分与质量控制研究,E-mail:xthou@126.com

Nanning 530200, China; 3. Guangxi Key Laboratory of TCM Formulas Theory and Transformation for Damp Diseases, Nanning 530200, China;
4. Pharmacy College of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical application hotspots, development trends, compatibility characteristics, application rules, and formulation mechanisms of the Chinese marine drug pair *Haliotidis Concha-Oystreae Concha* in order to provide references for its clinical medication and further research. **Method:** By means of various modern literature databases such as China National Knowledge Infrastructure (CNKI), modern clinical prescriptions containing *Haliotidis Concha-Oystreae Concha*, as well as the clinical application hotspots, were retrieved, followed by visualized analysis of hotspots and development trends of their clinical applications using Citespace. The drug composition, efficacy and indications, and drug dosages in the prescriptions were statistically analyzed. Additionally, various statistical software including SPSS Modeler 18.0 were employed to analyze the indications, syndromes, and formulation rules of *Haliotidis Concha-Oystreae Concha*. **Result:** The visualized analysis included 90 articles, revealing a gradual decrease in publications in this field in recent years. Key clinical application keywords were identified as hypertension, collateral deficiency producing wind, insomnia, etc. Eighty clinical prescriptions were retrieved, involving 121 drugs. Frequency analysis of compatibility demonstrated that the top 10 drugs were *Uncariae Ramulus cum Uncis*, *Gastrodiae Rhizoma*, *Os Draconis*, *Achyranthis Bidentatae Radix*, *Paeoniae Radix Alba*, *Chrysanthemi Flos*, *Scutellariae Radix*, *Gardeniae Fructus*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, and *Polygoni Multiflori Caulis*. Association rule analysis showed that core combinations included "*Uncariae Ramulus cum Uncis-Achyranthis Bidentatae Radix*" and "*Os Draconis-Pheretima-Chuanxiong Rhizoma*". Through factor reliability analysis, new drug combinations were derived, such as "*Gastrodiae Rhizoma-Polygoni Multiflori Caulis-Eucommiae Cortex-Taxilli Herba-Leonuri Herba*", "*Achyranthis Bidentatae Radix-Uncariae Ramulus cum Uncis*", "*Scutellariae Radix-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Margarita-Prunellae Spica*", "*Os Draconis-Pheretima-Bombyx Batryticatus*", "*Chrysanthemi Flos-Chuanxiong Rhizoma*", "*Poria-Acori Tatarinowii Rhizoma*", and "*Paeoniae Radix Alba-Gardeniae Fructus-Sclerotium Poriae Paradicis*". The *Haliotidis Concha-Oystreae Concha* drug pair was mainly used to treat diseases with liver Yang hyperactivity syndrome, with hypertension accounting for 40.00%, migraines for 30.00%, and dizziness for 15.00%. In the treatment of liver Yang hyperactivity syndrome, the main categories of compatible drugs were liver-pacifying and wind-extinguishing ones (19.86%), blood-activating and stasis-resolving ones (12.13%), and spirit-calming ones (10.08%). High-frequency drugs in the prescriptions function to reduce blood pressure through multiple pathways, such as increasing nitric oxide (NO) levels, downregulating angiotensin II (Ang II), and inhibiting angiotensin-converting enzyme (ACE). **Conclusion:** Through comprehensive analysis of the results, the *Haliotidis Concha-Oystreae Concha* drug pair is commonly used for hypertension with liver Yang hyperactivity syndrome, and is often combined with deficiency-tonifying, liver-pacifying and wind-extinguishing, heat-clearing, and spirit-calming drugs, aiming to simultaneously extinguish wind, relieve spasms, and pacify the liver to subdue Yang, while also clearing heat to relax bowels, stabilizing the mind, and enhancing the liver-pacifying and Yang-subduing effects of this drug pair.

[Keywords] Chinese marine drug; drug pair; *Haliotidis Concha-Oystreae Concha*; application regularity; mechanism of action

药对是单味中药与若干方剂之间的桥梁,是许多方剂隐含的规律性特征与辨证施治内涵体现^[1]。研究药对的配伍特点和临床应用规律,对于解析方剂的组成结构,掌握遣药组方规律,提高临床治疗

水平,发展中医药配伍理论和创制现代中药都具有十分重要的理论意义与实践价值^[2-3]。石决明(*Haliotidis Concha*)、牡蛎(*Ostreae Concha*)是较为经典的平肝息风药对,该药对最早记载于清代,并

广泛应用于医案中,医家将该药对配伍其他中药自拟成方主要用于头晕目眩等肝阳上亢疾病的治疗。现代临床研究文献显示,石决明-牡蛎药对与经典名方关联较强,常应用于天麻钩藤饮^[4]、石决牡蛎汤^[5]、平肝息风汤^[6]等治风剂中,该药对配伍其他中药成方主要用于肝阳上亢所致高血压、头痛、眩晕^[7-8]等疾病的治疗,疗效确切,表明了该药对治疗肝阳上亢证的重要地位。然而,有关于石决明-牡蛎药对配伍应用亦存在许多问题,关于该药对的研究热点、组方规律及应用特点尚未见文献报道。

本研究收集中国知网、万方等数据库建库以来公开发表的与石决明-牡蛎药对相关的论文454篇,应用文献计量学等方法,对该药对的现代临床应用研究热点、发展趋势、剂量、配比、功效及方剂聚类等配伍特点结合组方高频中药作用机制进行分析,进一步探讨石决明-牡蛎药对研究热点、配伍用药特点及高频中药成方对疾病治疗的有效性,为石决明-牡蛎药对临床合理用药提供参考价值。

1 现代研究热点及发展趋势

1.1 检索方法 中文文献以中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据知识服务平台(Wangfang Data)为数据来源,检索式:全文=(“石决明”“牡蛎”“药对”)AND(“临床研究”),其中CNKI检索到中文文献90篇、Wangfang Data检索到中文文献5篇、VIP检索到中文文献0篇。将相关文献题录以Refwork格式导出。每条数据下载记录内容为全记录与引用的参考文献,以纯文本、制表符格式导出。检索日期截建库以来至2023年3月29日。

1.2 数据筛选

1.2.1 纳入标准 中文数据库纳入在中医药领域以石决明-牡蛎药对为研究对象的文献,如与中医药主体相关石决明-牡蛎药对的临床应用、方剂分析、成分研究类等。

1.2.2 排除标准 与本研究主题不符合的文献;成果、征稿启事、专利、标准、会议论文等类文献;标题、摘要、关键词、作者信息不全的文献;重复发表的文献。

1.3 研究方法 本文按照纳入标准、排除标准及查重筛选,最终得到中文文献90篇。本研究基于Citespace6.1.R3完成关键词聚类分析,客观评述石决明-牡蛎药对在中医药研究领域的发展现状及研究热点。

1.4 结果与分析 本研究统计中国知网建库以来至2023年3月29日中文发表有关于石决明-牡蛎药

对研究热点及发展趋势,并对研究热点进行聚类分析、发展趋势进行统计分析。结果显示,石决明-牡蛎药对临床多用于高血压、失眠等疾病为主,对于疾病治疗诊断为络虚生风,与石决明-牡蛎药对治疗功效相符,进一步体现了中医对症用药的治疗体系。发展趋势结果表明,2015年后发文量呈上升的趋势,发文量说明随着中医药现代化水平提高,使得石决明-牡蛎药对在中医药领域的治疗高血压临床应用也受到了更多的关注,见表1。

表1 现代研究热点及发展趋势频次统计

Table 1 Frequency statistics of modern research hotspots and development trends

研究热点		发展趋势	
关键词	频数/次	时间/年	频数/次
临床研究	33	2003	2
高血压	8	2004	2
失眠	7	2006	3
针刺	4	2007	3
络虚生风	4	2009	4
偏头痛	3	2010	3
针药结合	3	2011	5
糖尿病	2	2012	5
睡眠障碍	2	2013	5
证治规律	2	2014	5
病因病机	2	2015	2
针刺治疗	2	2016	7
阴虚阳亢	2	2017	6
不寐	2	2018	12
炎症因子	2	2019	9
眩晕	2	2020	6
推拿	2	2021	6
小儿多动症	2	2022	2

2 现代临床用药规律

2.1 文献收集 为了进一步明确石决明-牡蛎药对临床应用的配伍应用规律,本文以知网、维普、万方数据库中建库以来公开发表用于临床研究的论文作为主要研究对象,以“石决明”“牡蛎”“药对”为关键词,“临床研究”为主题词对中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据知识服务平台(Wangfang Data)的数据库进行检索,将文献收集整理进行统一分析。

2.2 纳入标准 ①文献必须是临床研究的文献;②文献中必须有病例数据证明此方有用;③文献中

处方中药的用法、用量必须明确;④处方必须同时含有石决明、牡蛎。

2.3 排除标准 ①文献中不属于临床研究的文献;②文献中只是某个患者疾病治疗的文献;③文献中处方的中药用法、用量不明确;④病例相似且用法用量相同的文献只保留1篇;⑤处方只含石决明、牡蛎其中一味药或者都不含有。

2.4 数据规范和处理 ①处方中的中药按照中药名称根据《中药学》(2版)^[9]进行规范:如“海磁石”规范后为“磁石”;“生地”规范后为“生地黄”;②主治参照国家中医药管理局发布的《中医临床诊疗术语第1部分:疾病》进行中医病名的规范。

2.5 结果 从中国知网、维普、万方数据库中共搜索到了454篇石决明-牡蛎药对配伍应用临床研究的论文,按照2.2、2.3项的方法进行文献的整理,最终符合纳入标准的文献有80篇,筛选过程详见图1。

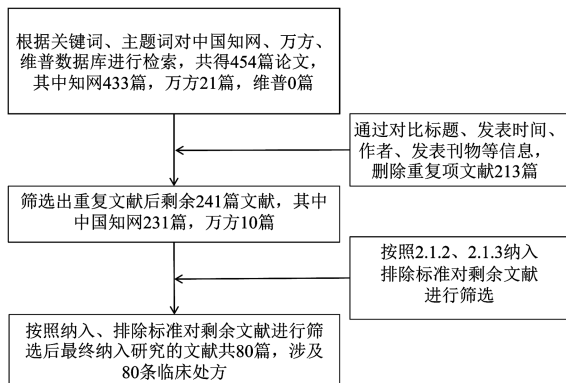


图1 现代临床文献筛选流程
Fig. 1 Flow chart of modern clinical literature screening

2.5.1 高频配伍中药 根据纳入、排除标准进行筛选后,将收集来的处方录入Excel 2015中进行归纳和整理,共涉及121味中药,共应用了1 022次,与石决明、牡蛎药对配伍的中药功效以平肝息风、安神、活血化瘀、补虚中药为主,常见的中药为钩藤、天麻、龙骨、牛膝、白芍、菊花等,见表2(处方涉及药物较多,本文只列举应用频数>10次的中药)。

2.5.2 高频中药四气五味归经分析 通过Microsoft office Excel 2019对数据进行规范处理后,按照《中药学》(2版)^[9]进行规范中药四气五味归经规范。处方使用寒性药为主(474次,占比为47.35%),其次为平性药(312次,占比为31.17%)。处方药物五味以甘为主(519次,占比为44.13%),其次为苦(364次,占比为30.95%)。处方药物归经以归肝经为主(756次,占比为34.77%),其次为心经

表2 与石决明-牡蛎药对高频配伍的中药

Table 2 Traditional Chinese medicines frequently used in combination with Haliotidis Concha-Oyster Concha

中药	频数/次	频率/%	归属
钩藤	67	83.75	平肝息风药
天麻	53	66.25	平肝息风药
龙骨	49	61.25	安神药
牛膝	48	60.00	活血化瘀药
白芍	38	47.50	补虚药
菊花	27	33.75	解表药
黄芩	25	31.25	清热药
栀子	22	27.50	清热药
甘草	22	27.50	补虚药
首乌藤	21	26.25	安神药
杜仲	20	25.00	补虚药
桑寄生	19	23.75	祛风湿药
丹参	19	23.75	活血化瘀药
川芎	17	21.25	活血化瘀药
珍珠	15	18.75	平肝息风药
茯苓	15	18.75	利水渗湿药
地龙	15	18.75	平肝息风药
茯神	14	17.50	利水渗湿药
益母草	13	16.25	活血化瘀药
僵蚕	13	16.25	平肝息风药

(392次,占比为18.03%)。见增强出版附加材料。

2.5.3 核心配伍关联规则 为进一步明确与石决明-牡蛎药对配伍的核心药对,将收集来的处方录入SPSS Modeler中,利用网络化展示功能,将弱链接项设置为15,强链接项设置为35,对核心药对进行网络展示,见增强出版附加材料,连线粗细表示与石决明-牡蛎药对配伍应用的关联强度,与该药对关联较强的药对为钩藤-天麻、钩藤-牛膝、钩藤-龙骨,见表3。

2.5.4 现代方剂聚类分析 为明确石决明-牡蛎药对配伍与其他中药聚类应用情况,将处方录入SPSS Statistic中进行系统聚类,根据聚类情况确定了5组与石决明-牡蛎配伍较好的药物组合,即C1“杜仲-桑寄生-首乌藤-益母草-黄芩-天麻-茯神”C2“钩藤-牛膝”C3“龙骨-地龙-川芎”C4“茯苓-石菖蒲”C5“甘草-夏枯草-珍珠-僵蚕-菊花”,见增强出版附加材料。

2.5.5 高频中药因子分析 为进一步挖掘石决明-牡蛎药对中高频率中药间潜在的结构关系,运用IBM SPSS Statistics 26.0软件进行因子分析,结果显示

表3 与石决明-牡蛎核心配伍关联强链接的药对

Table 3 A drug pair strongly linked to combination of Haliotididis Concha-Oyster Concha

频数/次	中药1	中药2
48	钩藤	天麻
46	钩藤	牛膝
43	钩藤	龙骨
38	龙骨	天麻
33	龙骨	牛膝
32	牛膝	天麻
32	白芍	钩藤

KMO=0.640, Bartlett球形度检验 $P < 0.001$, 认为变量间存在较强的依赖性, 符合因子分析标准。采用主成分分析, 选取凯撒正态化最大方差法旋转后, 得到旋转成分矩阵成分图, 见增强出版附加材料。提取初始特征值 > 1 , 因子累计贡献率 68.782%, 表明提取的公因子可反映全部涉及中药的信息。将各中药归入其贡献值最高的因子内, 见表4。

表4 组方高频中药公因子信息

Table 4 High-frequency information of common factors of Chinese herbal medicine

公因子	因子贡献度/%	成分
F1	20.85	天麻+首乌藤+杜仲+桑寄生+益母草
F2	31.35	钩藤+牛膝
F3	39.88	黄芩+甘草+珍珠+夏枯草
F4	47.18	龙骨+地龙+僵蚕
F5	53.30	丹参
F6	58.91	菊花+川芎
F7	63.69	茯苓+石菖蒲
F8	68.78	白芍+栀子+茯神

2.5.6 病证用药规律分析

2.5.6.1 主治疾病分析 将处方中主治按照《中医内科学》中医疾病诊断进行规范后, 将主治病证录入 Excel 2015 中进行整理统计, 石决明-牡蛎药对配伍搭配其他中药成方主要用于治疗肝阳上亢证所引起高血压、眩晕、头痛等心脑血管疾病, 见表5。因此本文主要分析石决明-牡蛎药对搭配其他中药对于肝阳上亢证心脑血管疾病治疗的配伍应用。

2.5.6.2 石决明、牡蛎用法用量分析 最终纳入研究的文献中, 本文为了进一步明确配比关系与主治疾病关系, 因此将配比、用量比所涉及的主治病证利用 Excel 2015 表格进行整理, 见表6。由表6可看出, 石决明-牡蛎搭配, 两味中药常用量为 30 g, 常用

表5 组方主治病证分析

Table 5 Analysis of main symptoms of prescription

主治	病例数	频率/%
高血压	32	40.00
眩晕	24	30.00
头痛	12	15.00
小儿抽动症	7	8.75
不寐	6	7.50
中风	3	3.75

配比为 1:1, 对于两味中药配伍后的炮制方法多以生用为主。

表6 石决明-牡蛎药对配比用量关系

Table 6 Ratio and dosage relationship of drug pair of Haliotididis Concha-Oyster Concha

配比	用量比	用量比频数/次	主治病证	配比频数/次
1:1	30:30	50	头痛、高血压、眩晕、小儿抽动症	57
	15:15	4	眩晕、小儿抽动症	
	10:10	3	脑梗死	
1.5:1	30:20	7	不寐、眩晕	7
1.33:1	20:15	5	不寐、眩晕	5
0.5:1	10:20	4	小儿抽动症	4
0.75:1	15:20	3	中风	3

2.5.6.3 “石决明-牡蛎药对配伍用药”-“主治功效”

社团分析 本文为了更直观反应石决明-牡蛎药对针对不同疾病的配伍用药规律, 将处方及主治功效导入 Excel 中进行整理和分析, 见表7, 利用 Gephi 0.9.7 进行社团分析, 社团结构是节点间不同连接程度所形成的结构, 每一个节点代表一种中药或者主治功效, 中药节点围绕主治功效节点形成小社团。主治功效和中药组成一个大网络, 整个大网络由 6 个小网络组成, 不同的颜色代表不同的小社团。见增强出版附加材料。

3 含石决明-牡蛎药对组方高频中药作用机制分析

通过对石决明-牡蛎药对现代临床趋势、热点、配伍规律、主治疾病等方面进行分析, 可见, 石决明-牡蛎药对对于肝阳上亢型高血压、头痛等心脑血管疾病治疗具有不错的疗效, 本文对组方高频中药治疗高血压的作用机制结合网络药理学, 进一步印证组方的有效性。

3.1 高频中药活性成分及作用机制分析 结果显示, 高频中药治疗心脑血管疾病作用机制以调节血

表7 石决明-牡蛎药对“配伍用药-主治功效”关系分析
Table 7 Analysis of relationship between Haliotidis Concha-Oyster Concha medicine and "Compatibility medication-main therapeutic efficacy"

社团	主治病证	配伍用药
1	高血压	钩藤、天麻、牛膝、龙骨、白芍、杜仲、首乌藤、丹参、桑寄生、茯神
2	眩晕	天麻、钩藤、龙骨、牛膝、川芎、菊花、黄芩、栀子、桑寄生、杜仲
3	头痛	钩藤、龙骨、天麻、牛膝、栀子、白芍、菊花、地黄、杜仲、桑寄生
4	小儿抽动症	钩藤、甘草、僵蚕、白芍、半夏、栀子、麦芽、蜈蚣、全蝎
5	中风	甘草、栀子、牛膝、地龙、菊花、天麻、钩藤
6	不寐	天麻、钩藤、龙骨、牛膝、益母草、栀子、甘草、杜仲、首乌藤

浆NO水平、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、ACE的活性为主,与石决明、牡蛎治疗心脑血管疾病作用机制相似,配伍成方起到联合增效的作用,见表8。因此,高频中药活性成分可通过提高血浆NO水平、下调AngⅡ、抑制ACE等多途径发挥降低血压的作用,体现了中医药在治疗心脑血管相关复杂疾病及其并发症方面具有多器官、多功能、多途径、多靶点的特点和优势,进一步印证高频中药成方对心脑血管疾病治疗的有效性。

3.2 高频中药活性成分预测及作用靶点网络构建

从TCMSP网站中收集到组方中高频中药(使用频数>15次)特征成分,以口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18%进行筛选,选择OB最高的成分相关疾病靶点,在GeneCards数据库中,以含高血压(High blood pressure)作为关键词进行搜索,按照comprehensive score>10的筛选条件获取高血压的靶点基因,应用UniProt数据库将获取的靶点进行校正,将活性成分及高血压靶点基因导入Venny 2.1.0平台构建靶点韦恩图。将得到的交集靶点导入STRING 11.0数据库进行组方高频中药成分-高血压靶点PPI网络可视化,靶点颜色可直观反映组方中在高血压治疗中,可能通过这些靶点起到治疗功效。应用DAVID数据库对活性成分治疗高血压靶点进行GO和KEGG富集分析,涉及分子功能(MF)、生物过程(BP)、细胞组分(CC)分析。利用微生信平台中富集气泡图及富集条形图进行可视化分析。BP富集分析显示,基因表达负调控、细胞增殖的正调节、基因表达的正调节、转录的正调控,

DNA模板、RNA聚合酶II启动子转录的正位调控在活性成分治疗高血压中比较重要;CC富集分析显示,靶点的产物可能主要在细胞外空间、胞外区、核、质膜等部位;MF富集分析表明,靶点可能是通过与酶结合、蛋白质同二聚化活性、锌离子结合、相同蛋白结合、蛋白质结合等发挥作用;KEGG富集展示前9条通路,结果显示,靶点基因主要富集在低氧诱导因子(HIF)-1、癌症、流体切应力与动脉粥样硬化、脂质和动脉粥样硬化、化学致癌-受体激活、前列腺癌、晚期糖基化终末产物(AGE)/糖基化终末产物受体(RAGE)、磷脂酰基醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、丙型肝炎等多种疾病信号通路上。高频中药活性成分预测及作用靶点网络构建过程,见增强出版附加材料。

4 讨论

近十年石决明-牡蛎药对的相关临床研究在一些时间段内发文有所波动,但总体呈增长的趋势。对临床应用热点关键词分析,关键词频次前3的为“高血压”“络虚生风”“失眠”,进一步印证了石决明-牡蛎药对在治疗肝阳上亢型的疾病中具有一定的发展潜力。

石决明-牡蛎为常用平肝潜阳药对,两味中药均归于肝经,味咸、寒,两药配伍相用以达到增强平肝潜阳之功效^[45]。本文对临床组方关联规则进行分析,石决明-牡蛎药对核心配伍中药(频数>25次)为钩藤、天麻、龙骨、牛膝、白芍、菊花、黄芩,可发现石决明-牡蛎药对常配伍平肝息风药、安神药、活血化痰药、清热药。从中药药性理论方面出发,对石决明-牡蛎药对常配伍中药的四气五味归经进行整理,研究发现该药对常搭配性寒,味甘、苦,归肝、肾经的中药居多。苦味中药无热性药,甘味中药偏寒凉或平性,辛味药主入胃经、肺经及脾经,甘味药主入肝经、肺经及胃经^[46],中医对于实热证以寒苦清之,虚热证多以甘寒清之^[47],体现了中医治疗疾病遵循“热者寒之,寒者热之”的原则。

通过聚类分析结合因子分析探究石决明-牡蛎药对的组方规律,结果显示聚类分析结果与因子分析结果相互对照,聚类组C1“杜仲-桑寄生-首乌藤-益母草-黄芩-天麻-茯神”与F1“天麻+首乌藤+杜仲+桑寄生+益母草”基本一致,C1与F1均为天麻钩藤饮化裁而成,F1组是在C1组基础加黄芩、茯神以增强清肝火、宁心安神之功效。C2组与F2组同为“钩藤-牛膝”两味中药组成,该组中药主要以清热平肝为主、引血下行为要,两药配伍为用,进而达到清上

表8 组方高频中药活性成分及作用机制

Table 8 Active components and mechanism of high frequency Chinese herbal medicine

中药	成分	作用机制	参考文献
牡蛎	牡蛎多肽	改善自发高血压大鼠(SHR)心肌蛋白质精氨酸甲肌转移酶-1(PRMT-1)/非对称性二甲基精氨酸(ADMA)/二甲基精氨酸二甲胺水解酶-2(DDAH-2)失衡,增强心肌中的精氨酸(L-Arg)代谢,通过L-Arg/主动脉中内皮性一氧化氮合成酶(eNOS)/NO通路,降低血管内皮素内皮缩血管肽(ET-1)的分泌,上调血浆NO水平	[10]
	水提取物	下调血浆去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、Ang II、醛固酮(ALD)水平,上调血浆NO水平	[11]
	牡蛎多糖	降低收缩压舒张压	[12]
石决明	水提取物	抑制ACE活性、下调血浆NE、E、Ang II、ALD水平,上调血浆NO水平、影响钙通道	[11,13]
钩藤	异钩藤碱	上调血浆NO水平、调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、抑制血管平滑肌增殖和保护血管内皮细胞	[14-17]
	钩藤碱	降低收缩压舒张压、扩张小血管、拮抗动脉血管收缩	[18-20]
天麻	天麻素	降低Ang II和醛固酮水平、舒张血管平滑肌、拮抗动脉血管收缩	[15,21]
	天麻多糖	抑制ACE活性	[22]
牛膝	蜕皮甾酮	上调血浆NO水平、防止SHR大鼠扩张性心肌肥厚、抑制ACE表达	[23-25]
	牛膝皂苷	上调血浆NO水平	[26]
白芍	芍药苷	上调血浆NO水平	[27]
	白芍苷	抑制Ang II	[28]
菊花	黄酮类化合物	舒张血管平滑肌、抑制血栓和扩张冠状动脉	[29-30]
黄芩	黄芩苷	上调血浆NO水平、抗动脉粥样硬化	[31-32]
栀子	栀子苷	上调血浆NO水平、抗动脉粥样硬化	[33-34]
甘草	光甘草定	抗动脉粥样硬化	[35]
	甘草酸	抗动脉粥样硬化	[36]
杜仲	杜仲多糖	抑制ACE活性	[37]
桑寄生	水提取物	降低血浆β-内啡肽浓度	[38]
丹参	迷迭香酸、丹酚酸B、丹参素	防治动脉粥样硬化	[39]
川芎	川芎嗪	拮抗人脐静脉内皮细胞(EAHY926)的损伤	[40]
	川芎生物碱	脑保护作用	[41]
茯苓	茯苓多糖	上调血浆NO水平	[42]
	羧甲基茯苓多糖	增强中枢的抑制作用	[43]
地龙	Omega-3多不饱和脂肪酸	抗动脉粥样硬化	[44]

引下之功效。C3“龙骨-地龙-川芎”与F4“龙骨+地龙+僵蚕”组侧重平肝潜阳、清热定惊,C3组兼具活血行气多用于头痛眩晕,F4组兼具祛风解痉多用于小儿抽动症。C4组与F7组“茯苓-石菖蒲”完全一致,主要用于心神不安、失眠健忘的治疗。C5“甘草-夏枯草-珍珠-僵蚕-菊花”与F3“黄芩+甘草+珍珠+夏枯草”组相似,具有清热定惊之功效,C5侧重于定惊,F3组侧重于清热。

为了更直观反映石决明-牡蛎药对针对不同疾病的配伍用药规律,利用Gephi 0.9.7中社团分析功能,探究该药对针对不同疾病的用药规律,结果表

明,石决明-牡蛎药对配伍成方主要用于肝阳上亢所导致的高血压、头痛眩晕等心脑血管疾病,两味中药的临床常用量均为30g,针对不同的病症该药对配伍成方主要以天麻钩藤饮化裁为主。石决明-牡蛎药对治疗高血压以配伍茯神、丹参,两味中药以活血、利水功效为主,可用于肝阳上亢型高血压所引起的心神不安;治疗眩晕、头痛多用黄芩、川芎、地黄,共奏清泻肝火、活血行气之功效,以折其亢阳;治疗不寐通常搭配益母草、首乌藤,两味中药主要以养血安神为主;治疗小儿抽动症通常搭配僵蚕、蜈蚣、全蝎等祛风解痉之药。通过结合不同表

证的肝阳上亢疾病与中医辨证论治的思想,能够达到最佳的治疗效果。

本文分析组方中高频中药治疗心脑血管疾病治疗的作用机制,结果表明,高频中药治疗心脑血管疾病作用机制以调节血浆NO水平、Ang II、血管紧张素转换酶(ACE)的活性为主。对组方中高频中药治疗高血压进行网络药理学验证,结果显示,基因表达负调控、细胞增殖的正调节、基因表达的正调节等在活性成分治疗高血压中比较重要;靶点的产物可能主要在细胞外空间、胞外区、核、质膜等部位;靶点可能是通过与酶结合、蛋白质同二聚化活性、锌离子结合等发挥作用;靶点基因主要富集在HIF-1、癌症、流体切应力与动脉粥样硬化炎等多种疾病信号通路上。因此,高频中药活性成分可通过提高血浆NO水平、下调Ang II、抑制ACE等多途径发挥降低血压的作用,进一步印证组方中高频中药对心脑血管疾病治疗的有效性。

综上,随着现代生活条件的改变,以及工作压力引发的肝阳上亢型高血压、失眠、头痛等疾病,严重危害人们的健康,本研究结果显示石决明-牡蛎药对在治疗此类肝阳上亢病证中具有较大的优势,特别是研究揭示的石决明-牡蛎药对临床配伍用药的规律,将为临床医师提供用药指导,所获得的高频配伍中药及新的药物组合,将为创新药物的研究与开发提供有益的参考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 王旭华,徐顶巧,黄露,等. 黄连-吴茱萸药对配伍机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(3):266-274.

[2] 宿树兰,缪晓冬,李佳响,等. 乳香与没药相须配伍特征分析及其现代研究进展与展望[J]. 中国中药杂志,2022,47(21):5789-5796.

[3] 李飞. 方剂君臣佐使中的君药辨析[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(4):481-484.

[4] 唐中山. 天麻钩藤汤加减治疗肝阳上亢型高血压的临床应用效果研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(32):158,162.

[5] 王宝宝. 邓老石决牡蛎汤对高血压病血压变异性及临床疗效的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2013.

[6] 沙洪哈,惠宏,刘雪飞. 平肝熄风汤治疗儿童抽动障碍的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(9):1733,1735.

[7] 何文华. 石决牡蛎汤治疗93例原发性高血压的临床效果探讨[J]. 内蒙古中医药,2014,33(30):19.

[8] 杨政. 平肝熄风化痰汤治疗偏头痛62例[J]. 国医论坛,2006,21(5):31.

[9] 陈蔚文. 中药学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2014.

[10] 徐昊然. 有氧运动联合牡蛎肽对SHR血压的干预作用及其与精氨酸代谢关系的研究[D]. 扬州:扬州大学,2021.

[11] 盛英坤,张杰,洪寅,等. 牡蛎、石决明、瓦楞子生品与煅品对肝阳上亢型高血压大鼠降压作用机制的研究[J]. 新中医,2019,51(7):5-9.

[12] 石璇,郭国丽,马慧慧,等. 水溶性牡蛎多糖的降血压活性[J]. 河北渔业,2015(2):1-2,52.

[13] 马爱翠,杨雪,姜莹,等. 海洋平肝潜阳中药石决明对血管紧张素转化酶抑制作用研究[J]. 中国海洋大学学报:自然科学版,2012,42(7):135-137.

[14] CHEN C, ZHAO C, WANG X, et al. Mechanism and effect of shijueming (Concha Haliotidis) on serum calcium in spontaneously hypertensive rats[J]. J Tradit Chin Med,2013,33(3):373-377.

[15] ZHANG W B, CHEN C X, SIM S M, et al. In vitro vasodilator mechanisms of the indole alkaloids rhynchophylline and isorhynchophylline, isolated from the hook of *Uncaria rhynchophylla* (Miquel)[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2004, 369(2):232-238.

[16] HAO H F, LIU L M, PAN C S, et al. Rhynchophylline ameliorates endothelial dysfunction via Src-PI3K/Akt-eNOS cascade in the cultured intrarenal arteries of spontaneous hypertensive rats[J]. Front Physiol,2017,8:928.

[17] TIAN Z, ZHANG S, WANG H, et al. Intervention of uncaria and its components on liver lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats [J]. Front Pharmacol,2020,11:910.

[18] ZHENG Q, ZHANG Y, ZHAO Z, et al. Isorhynchophylline ameliorates paraquat-induced acute kidney injury by attenuating oxidative stress and mitochondrial damage via regulating toll-interacting expression [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 420:115521.

[19] 程贤琨. 钩藤碱对肾性高血压大鼠心肌肥厚的改善作用及其作用机制研究[D]. 芜湖:皖南医学院,2019.

[20] 黄燮南,吴芹,石京山. 钩藤碱和异钩藤碱对大鼠肠系膜血管和尾动脉收缩反应的影响[J]. 遵义医学院学报,1994(1):7-10.

[21] LIU W, WANG L, YU J, et al. Gastrodin reduces blood pressure by Intervening with RAAS and PPAR γ in

- SHRs [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 828427.
- [22] CHEN S, HAO X, YU L, et al. Gastrodin causes vasodilation by activating K (ATP) channels in vascular smooth muscles via PKA-dependent signaling pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2017, 37(6): 543-549.
- [23] 陈春娟. 天麻多糖的结构分析及ACE抑制活性研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2018.
- [24] OMANAKUTTAN A, BOSE C, PANDURANGAN N, et al. Nitric oxide and ERK mediates regulation of cellular processes by ecdysterone [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 346(2): 167-175.
- [25] PHUNGPHONG S, KIJTAWORN R, CHAIDUANG S, et al. 20-Hydroxyecdysone attenuates cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. *Steroids*, 2017, 126: 79-84.
- [26] 王艳. 川牛膝醇提物对自发性高血压大鼠血压及血管紧张素转换酶表达的影响 [J]. *内蒙古中医药*, 2012, 31(19): 83-84.
- [27] 李兰娥, 卞筱泓, 许激扬等. 牛膝总皂苷对大鼠离体胸主动脉环舒张作用的机制研究 [J]. *西北药学杂志*, 2012, 27(3): 223-226.
- [28] 乐娜, 周雪, 费文婷, 等. 赤芍、白芍及芍药苷、芍药内酯苷对急性血瘀证大鼠血液流变学及血管内皮功能的影响 [J]. *环球中医药*, 2019, 12(9): 1302-1307.
- [29] HE D, RU X, WEN L, et al. Total flavonoids of *Flos Chrysanthemi* protect arterial endothelial cells against oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 68-73.
- [30] 华波, 吕圭源. 杭白菊黄酮类化合物的心血管药理实验研究进展 [J]. *青岛医药卫生*, 2006, 38(4): 282-283.
- [31] 曹伟国, 刘志勤, 邵云, 等. 黄酮类化合物药理作用的研究进展 [J]. *西北植物学报*, 2003(12): 2241-2247.
- [32] ZHANG L, PU Z, WANG J, et al. Baicalin inhibits hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation via the AKT/HIF-1 α /p27-associated pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5): 8153-8168.
- [33] BAI J, WANG Q, QI J, et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K-Akt-eNOS pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153035.
- [34] 丁嵩涛, 刘洪涛, 李文明, 等. 栀子苷对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(6): 725-729.
- [35] 张海燕. 栀子苷/黄芩苷心血管作用及应用于血管支架药物涂层研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2014.
- [36] KENT U M, AVIRAM M, ROSENBLAT M, et al. The licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(6): 709-715.
- [37] FRANCISCETTI I M, MONTEIRO R Q, GUIMARÃES J A. Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 235(1): 259-263.
- [38] 丁振江. 杜仲花粉对高血压大鼠降压作用及机制研究 [D]. 郑州: 河南大学, 2019.
- [39] 朱开昕, 苏本伟, 李永华, 等. 桑寄生药理作用及临床应用研究进展 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2018, 2(12): 189-190.
- [40] ZHANG J, LIANG R, WANG L, et al. Effects and mechanisms of Danshen-Shanzha herb-pair for atherosclerosis treatment using network pharmacology and experimental pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 229: 104-114.
- [41] 李喆, 焦艳, 王磊, 等. 川芎水提物对缺氧内皮细胞的保护作用 [J]. *中医学报*, 2016, 31(10): 1546-1548.
- [42] 蒲忠慧, 代敏, 彭成, 等. 川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展 [J]. *中国药房*, 2020, 31(8): 1020-1024.
- [43] TIAN H, LIU Z, PU Y, et al. Immunomodulatory effects exerted by *Poria Cocos* polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF- κ B signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108709.
- [44] 赵银娇, 姚柳, 张栩, 等. Omega-3 多不饱和脂肪酸代谢产物的动脉粥样硬化拮抗机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(6): 461-467.
- [45] 刘珊, 王文越, 王永春, 等. 黄芪-当归药对益气活血作用的药效物质基础 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(9): 28-36.
- [46] 李盛青, 黄兆胜, 何丽春, 等. 五味与四性关系的探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2001, 12(11): 1008-1009.
- [47] 孙永康, 王新志, 刘向哲, 等. 基于“水不涵木”及“方证相应”探讨肝阳上亢证对机体的影响机制及实验研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(1): 73-78, 134.

[责任编辑 顾雪竹]