

葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的网络药理学分析

王鹏¹, 黄俊廷², 王宇飞¹, 吴宁霞¹, 黄楚栓³, 张高³, 刘建博³ (1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510370; 3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 基于网络药理学方法分析葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的作用机制。**方法** 借助中药系统药理学分析平台(TCMSP)和蛋白数据库(UniProt)获得葶苈子、大枣的活性成分及其作用靶点。利用 Genecards 数据库和 OMIM 数据库获取结核性胸膜炎相关疾病靶点, 并与活性成分靶点进行映射, 取交集, 得到葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的共同(直接)靶点。使用 String 数据库和 Cytoscape 3.7.2 软件构建靶蛋白互作(PPI)网络及活性成分-靶点网络。通过 Metascape 数据库对共同靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 借助微生信网站绘制富集气泡图, 利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建共同靶点-信号通路网络。**结果** 共有 18 个活性成分通过 24 个共同靶点作用于结核性胸膜炎, 核心靶点主要包括 MMP9、VEGFA、IL6、TNF、IL1B、CCL2 等。共同靶点的 GO 功能富集分析涉及包括细胞因子信号转导、趋化因子调控、脂多糖应答在内的主要生物进程。KEGG 通路富集分析得到 AGE-RAGE、NF- κ B、HIF-1、癌症中的转录失调、癌症中的蛋白聚糖通路等 11 条显著相关的信号通路。**结论** 葶苈大枣泄肺汤可能主要通过抑制炎症、增强免疫、抗氧化等途径对结核性胸膜炎起到治疗作用。

关键词: 网络药理学; 葶苈大枣泄肺汤; 结核性胸膜炎; 靶点; 通路; 抗炎; 免疫调节; 抗氧化

中图分类号: R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)11-1692-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.11.013

Network Pharmacology Analysis of *Tingli Dazao Xiefei* Decoction for Tuberculous Pleurisy

WANG Peng¹, HUANG Juntao², WANG Yufei¹, WU Ningxia¹, HUANG Chushuan³, ZHANG Gao³, LIU Jianbo³ (1. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510370 Guangdong, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To analyze the therapeutic mechanism of *Tingli Dazao Xiefei* decoction on tuberculous pleurisy using method of network pharmacology. **Methods** The active components, target proteins and target genes of *Descurainiae semen lepidii semen* and *Jujubae fructus* were searched by TCMSP and Uniprot database. These genes were mapped with the tuberculous pleurisy related genes obtained by Genecards and OMIM database, and were selected as the common target genes(direct targets) for the treatment of tuberculous pleurisy with *Tingli Dazao Xiefei* decoction. String database and Cytoscape 3.7.2 software were used to construct the protein-protein interaction(PPI) network and the active ingredient-core target network. Then, GO and KEGG enrichment analysis of core target genes were carried out through Metascape database, and enrichment bubble map was drawn with the help of Microbioinformatics website. Finally, we used Cytoscape 3.7.2 software to construct the network of core target-signal pathway. **Results** 18 active components could act on tuberculous pleurisy through 24 core targets, and core target genes were mainly involved in MMP9, VEGFA, IL6, TNF, IL1B, CCL2, etc. The GO(BP) enrichment analysis

收稿日期: 2020-12-11

作者简介: 王鹏, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治呼吸系统疾病。Email: 977737822@qq.com。通信作者: 刘建博, 男, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 呼吸病的中西医结合临床和基础研究。Email: 13538759071@163.com。

基金项目: 广州市科创委民生科技攻关项目(201803010053); 刘小虹广东省省中医传承工作室(粤中医办函[2018]5号)。

of core targets identified major biological processes including cytokine signal transduction, chemokine regulation and lipopolysaccharide response. Enrichment analysis of KEGG pathway revealed 11 signal pathways with significant correlation, including AGE-RAGE, NF- κ B, HIF-1, transcription disorders in cancer, and proteoglycan pathway in cancer. **Conclusion** *Tingli Dazao Xiefei* decoction may treat tuberculous pleurisy by inhibiting inflammation, enhancing immunity, anti-oxidation and other pathways.

Keywords: Network pharmacology; *Tingli Dazao Xiefei* decoction; tuberculous pleurisy; target; pathway; anti-inflammatory; immune regulation; antioxidant

结核性胸膜炎是结核菌直接侵犯胸膜或其他部位引起感染, 导致胸膜迟发变态反应而形成的胸膜炎性疾病, 以渗出性胸腔积液为显著临床表现。在全球约 20 亿感染结核菌的患者中, 以结核性胸膜炎为主的肺外结核约占 10%~15%^[1], 且 54.87% 的胸腔积液是由结核性胸膜炎导致的^[2]。西医以胸穿引流和抗痨治疗为主, 配合激素和营养支持, 虽可获临床治愈, 但胸穿创伤大, 不少患者有胸膜粘连、胸膜增厚、胸膜结节及胸廓畸形等后遗症, 降低了生活质量^[3]。中医将本病归于“悬饮”范畴, 邪犯胸肺, 津液运行障碍, 积而成饮, 久则饮停胸胁、中气内虚是本病的病机, 临床常以泄肺逐饮法治疗^[4-5]。葶苈大枣泄肺汤出自《金匱要略》, 擅泄肺逐饮、利水消肿, 驱邪兼补正气, 是治疗本病的验方。研究^[6-7]发现, 葶苈大枣泄肺汤有减轻炎症、促进胸腔积液吸收、延缓胸膜增厚、增强免疫等作用。

网络药理学整合了生物信息学、分子药理学、网络分析等多学科知识, 有助于从中药复方中找到可能的靶标及信号通路, 以更好地阐释中医药治疗疾病的分子机制^[8]。故本研究拟采用网络药理学方法对葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的机制进行探讨, 为其临床应用提供更多的理论依据。

1 材料与方

1.1 药物活性成分及其靶点获取 利用 TCMS 数据库 (<https://tcmsp.com/tcmsp.php>), 以“葶苈子”“大枣”为检索条件, 并设置 OB(口服生物利用度) $\geq 30\%$ 、DL(类药性) ≥ 0.18 , 获取葶苈大枣泄肺汤的有效活性成分及其相应的作用靶标(靶蛋白)。通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>), 输入所有靶蛋白名称, 设置限定条件为“Popular organisms-Human”和“Reviewed”, 从人类已验证的蛋白数据库找到有效成分的靶蛋白所对应的基因名称, 完成药物靶标与相应基因的转换。

1.2 结核性胸膜炎相关靶点获取 通过 Genecards

(<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 疾病数据库, 以“Tuberculous pleurisy(结核性胸膜炎)”为检索条件, 获取疾病相关的基因名称。

1.3 蛋白互作(PPI)网络构建 将活性成分靶基因与疾病基因进行映射, 取交集基因, 即为葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的共同(直接)靶点。将共同靶点信息输入 String 数据库 (<https://string-db.org/>), 使用 Multiple Proteins(多种蛋白质分析)功能, 经处理后导出储存 PPI 数据的 TSV 文件。将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 运用网络分析(Network Analysis)功能, 生成 PPI 网络图, 根据度(Degree)值确定 PPI 网络中节点的大小, 以显示靶点在重要性方面的差异。

1.4 活性成分-靶点网络构建 将药物活性成分、共同靶点等信息上传至 Cytoscape 3.7.2 软件, 构建葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的活性成分-靶点网络。

1.5 共同靶点的生物信息富集分析 登录 Metascape 数据库网站 (<http://metascape.org/gp/index.html>), 在“Gene list”一栏输入获得的共同靶点名称; 在自定义分析(Custom Analysis)模块, 设置富集条件为“Min Overlap ≥ 5 、 $P \leq 0.01$ ”, 分别选择“GO Biological Process”“GO Molecular Function”“GO Cellular Components”“KEGG Pathway”等选项, 通过 Enrichment Analysis(富集分析)功能对共同靶点进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析。通过微生信网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制富集结果气泡图。将共同靶点、信号通路信息导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 构建共同靶点-信号通路网络, 以清晰展示葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的可能机制。

2 结果

2.1 葶苈大枣泄肺汤的活性成分及其潜在作用靶点 共获得 39 个符合筛选条件(OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18) 的活性成分, 其中葶苈子 12 个, 大枣 29 个, 槲皮素

(Quercetin)和 β -谷固醇(Beta-sitosterol)是两药的共有活性成分。将 39 个活性成分对应的靶蛋白输入 UniProt 数据库, 去除无对应靶基因的成分后, 共筛选出 25 个活性成分及 181 个靶基因。

2.2 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的共同靶点 PPI 网络 通过 Genecards、OMIM 数据库分别检索得到与结核性胸膜炎相关的疾病靶点 134、129 个, 去重后共得到 134 个疾病靶点。然后, 与 181 个活性成分作用靶点映射, 得交集基因 24 个, 即共同靶点(见图 1)。通过 String 数据库建立共同靶点 PPI 网络关系, 导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 以度值为标准构建 PPI 网络(见图 2)。该网络的平均节点度值(Average node degree)为 18.3, 度值高低与节点大小、颜色深浅呈正相关。结果显示, VEGFA(度值 23)、MMP9(度值 23)、TNF(度值 23)、IL6(度值 23)、IL1B(度值 22)、CCL2(度值 22)的节点较大、颜色较深, 说明这 6 个核心靶点在葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎中可能起关键作用。

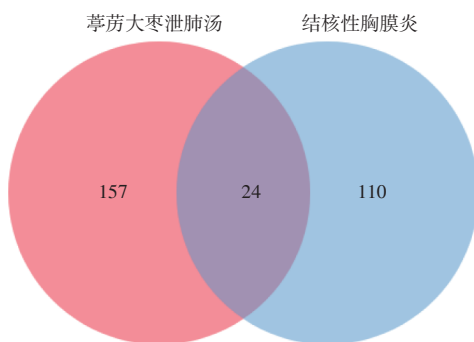


图 1 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的共同靶点
Figure 1 Common targets of *Tingli Dazao Xiefei* decoction in the treatment of tuberculous pleurisy

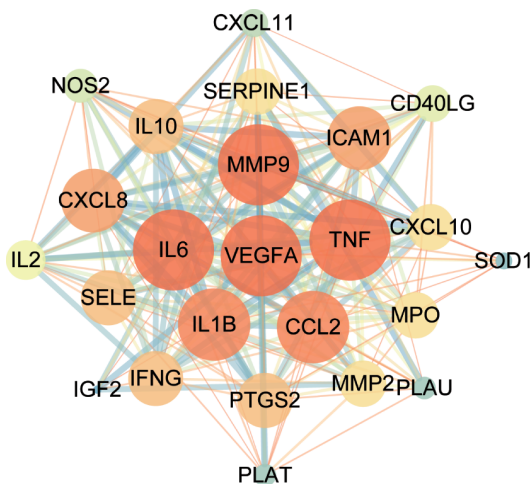


图 2 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的共同靶点 PPI 网络
Figure 2 PPI network diagram of common targets of *Tingli Dazao Xiefei* decoction in the treatment of tuberculous pleurisy

2.3 活性成分-共同靶点网络分析 结果见图 3。该网络包括 107 条边和 42 个节点(18 个活性成分节点、24 个共同靶点节点), 边表示活性成分与靶点的关系, 红色节点代表靶点, 青色和绿色节点表示活性成分。其中, 绿色节点为关联靶点较多的活性成分, 包括槲皮素(Quercetin)、山柰酚(Kaempferol)、 β -胡萝卜素(Beta-carotene)、黄连素(Berberine)、异鼠李素(Isorhamnetin)、豆甾醇(Stigmasterol), 这 6 种成分的作用靶点数量依次为 23、17、13、6、5、5 个(具体见表 1), 可能是葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的主要有效成分。

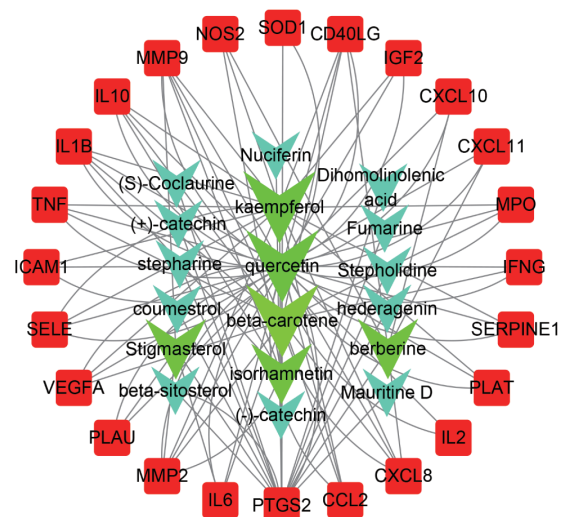


图 3 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的“活性成分-共同靶点”网络
Figure 3 “Active compound-common targets” network of *Tingli Dazao Xiefei* decoction in the treatment of tuberculous pleurisy

2.4 GO 功能及 KEGG 通路富集分析 结果见图 4、图 5。通过 Metascape 数据库网站对共同靶点进行生物信息学分析, 结果 GO 功能富集分析得到 2 949 个显著富集的生物进程、159 个显著富集的细胞成分和 155 个显著富集的分子功能, 获得 11 条显著富集的 KEGG 信号通路。图 4 为生物进程排名前 20 位的条目, 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的共同靶点主要富集在细胞因子信号转导(GO: 0019221)、趋化因子调控(GO: 0030155)、脂多糖应答(GO: 0032496)等生物进程上。从图 5 可见, 共同靶点主要富集在 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications(糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路)、NF-kappa B signaling pathway(NF- κ B 信号通路)、Transcriptional misregulation in cancer(癌症中的转录失调)、Proteoglycans in cancer(癌症中的蛋白聚糖)、HIF-1 signaling pathway(HIF-1 信号通路)等通

表 1 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的主要活性成分

Table 1 Key active ingredients of *Tingli Dazao Xiefei* decoction in the treatment of tuberculous pleurisy

编号	活性成分	OB/%	DL	靶点数/个	来源中药
MOL000098	Quercetin(槲皮素)	46.43	0.28	23	葶苈子、大枣
MOL000422	Kaempferol(山柰酚)	41.88	0.24	17	葶苈子
MOL002773	Beta-carotene(β -胡萝卜素)	37.18	0.58	13	大枣
MOL000296	Hederagenin(常春藤皂甙元)	36.91	0.75	1	葶苈子
MOL000354	Isorhamnetin(异鼠李素)	49.60	0.31	5	葶苈子
MOL000358	Beta-sitosterol(β -谷固醇)	36.91	0.75	1	葶苈子、大枣
MOL003927	Dihomolinolenic acid(二高油酸)	44.11	0.20	1	葶苈子
MOL012921	Stepharine(光千金藤碱)	31.55	0.33	1	大枣
MOL012976	Coumestrol(香豆酚)	32.49	0.34	1	大枣
MOL012992	Mauritine D(滇刺枣碱 D)	89.13	0.45	1	大枣
MOL001454	Berberine(黄连素)	36.86	0.78	6	大枣
MOL001522	(S)-Coclaurine [(S)-乌药碱]	42.35	0.24	1	大枣
MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	43.83	0.76	5	大枣
MOL000492	(+)-catechin [(+)-儿茶素]	54.83	0.24	1	大枣
MOL000627	Stepholidine(千金藤碱)	33.11	0.54	1	大枣
MOL007213	Nuciferin(荷叶碱)	34.43	0.40	1	大枣
MOL000787	Fumarine(原阿片碱)	59.26	0.83	1	大枣
MOL000096	(-)-catechin [(-)-儿茶素]	49.68	0.24	1	大枣

路上。将 11 条 KEGG 信号通路与共同靶点通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建共同靶点-信号通路网络(见图 6)，共同靶点主要富集通路与图 5 一致。

3 讨论

本研究筛选出葶苈大枣泄肺汤的主要活性成分为槲皮素(Quercetin)、山柰酚(Kaempferol)、 β -胡萝卜素(Beta-carotene)、黄连素(Berberine)、异鼠李素

(Isorhamnetin)、豆甾醇(Stigmasterol)等。从类别上来看,除豆甾醇、黄连素外,均为黄酮类成分。研究^[2]表明,结核性胸膜炎由结核菌引起,是主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞、细胞因子(IFN- γ 、TNF- α 、白细胞介素)等共同参与的变态反应及炎症反应。持续的胸膜炎症不仅导致纤维素渗出和胸腔积液生成,而且胸膜腔的缺氧微环境会进一步加重胸膜炎性反应。黄酮类化合物是中药有效成分之一,有抗菌^[9]、抗炎^[10]、抗氧化^[11]、抗变态反应^[12]等作用。研究^[13-14]表明,黄酮类化合物具有调节 Th1/Th2 细胞因子平衡,进而调节免疫的作用。黄连素原名为小檗碱,在抑

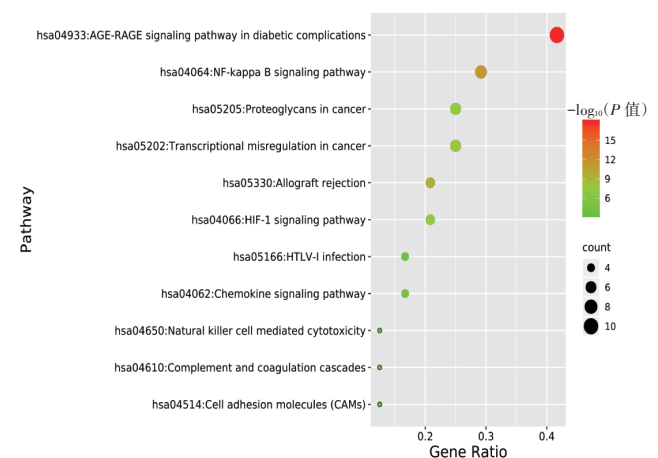


图 5 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜共同靶点的 KEGG 通路富集分析

Figure 5 KEGG pathway enrichment analysis of common targets of *Tingli Dazao Xiefei* decoction in the treatment of tuberculous pleurisy

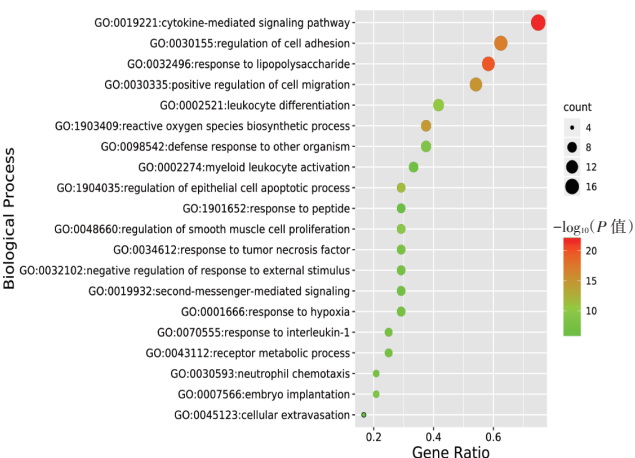


图 4 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜共同靶点的 GO 功能(生物进程)富集分析

Figure 4 GO (Biological Processes) enrichment analysis of common targets of *Tingli Dazao Xiefei* decoction in the treatment of tuberculous pleurisy

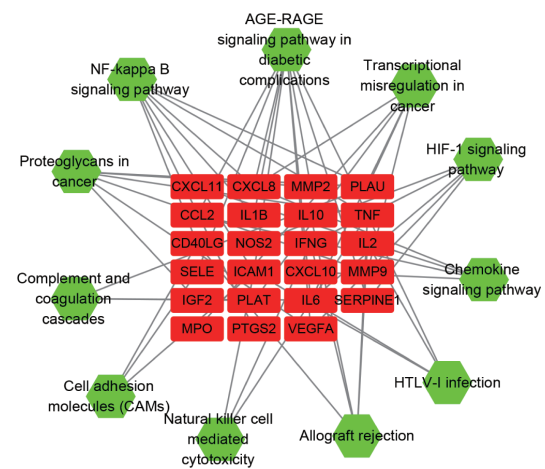


图 6 葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的“共同靶点-信号通路”网络

Figure 6 “Common targets—Pathway” network diagram of *Tingli Dazao Xiefei* decoction in the treatment of tuberculous pleurisy

制炎性反应方面有重要作用。NF- κ B 信号通路是介导炎性反应的重要途径,激活后可引起炎性介质的产生,该通路的激活、转导与结核性胸膜炎有密切关系^[15]。黄连素可通过抑制肠上皮细胞、生殖细胞、软骨细胞以及肺实质细胞中的 NF- κ B 通路来抑制相应的炎性反应^[16-18]。推测黄连素在结核性胸膜炎中也有类似作用,其在胸膜炎方面的研究尚处于初级阶段,可为进一步研究提供方向。豆甾醇是植物甾醇的重要组分,豆甾醇具有较好的抗氧化作用^[19],还被广泛用作甾体类激素(包括肾上腺皮质激素、性激素等)的重要合成原料^[20],这为其通过抗氧化、抗炎等活性治疗结核性胸膜炎提供了理论依据。综合分析,葶苈大枣泄肺汤的主要有效成分具有减轻胸膜炎炎症、调节免疫、抗氧化等作用。

共同靶点 PPI 网络分析结果提示, MMP9、VEGFA、IL6、TNF、IL1B、CCL2 等是葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的核心靶点。其中 IL-6、IL-1 β 、TNF 等都属于炎性因子, CCL2 属于趋化因子,共同参与炎性反应过程。结核菌的侵袭导致胸膜迟发型变态反应(DTH)是结核性胸膜炎公认的发病机制之一^[21]。CD4⁺ T 淋巴细胞是该反应的主要参与者,其一方面在受结核菌刺激的胸膜面募集,通过细胞因子促使巨噬细胞吞噬结核菌,限制其活动;另一方面, CD4⁺ T 淋巴细胞分泌 IL-2、IL-6、IL-1 β 、TNF、IFN- γ 等炎性细胞因子,使胸膜毛细血管通透性增加、炎性细胞浸润及纤维素渗出,导致胸腔积液产生^[22]。体外研究^[23]表明,在结核菌刺激下,巨噬细胞可产生 CCL2(MCP1)、CCL3(MIP1 α)、CCL4(MIP1 β)和 CCL5(RANTES)等趋化因子,且 CCL2 mRNA 在结核病患者外周血分离的 CD14⁺单核细胞中有更为显著的表达,表明 CCL2 在增强机体免疫力、控制结核感染方面可能发挥重要作用。血管内皮生长因子(VEGF)A 是血管内皮生长因子家族最具代表性的一员,与内皮细胞的特异受体结合后促进纤维素的外渗。VEGF 在胸腔积液的形成中起关键作用^[24]。在一项以结核性胸膜炎患者为观察对象的研究^[25]中,相较于其他组织,胸膜组织有更高的 VEGF 检出率(66.7%),证实了 VEGF 可能参与了结核性胸膜炎胸腔积液的产生。MMP9 是基质金属蛋白酶家族一员,激活后能降解细胞外基质。病理研究^[26-28]证实, MMP9 下降是器官组织纤维化的重要一环。陈刚

等^[29]观察了结核性胸膜炎大鼠整个病程中 MMP9 的变化,发现在胸腔积液消退后 MMP9 明显降低,且在肥厚、粘连的胸膜组织中降低更显著。同样在器官组织纤维化中扮演重要角色的 TGF- β 1 是与 MMP9 相拮抗的一种成纤维细胞趋化因子。研究^[30]表明,用 TGF- β 抗体或抑制剂可逆转博来霉素诱导的胸膜纤维化和肺纤维化。这些都说明 MMP9 水平的降低可能介导了结核性胸膜炎胸膜肥厚、粘连的发生。最新研究^[31]发现, MMP9 会随着氧化应激损伤的加重而相应升高,但机制尚不明确。由此可见,葶苈大枣泄肺汤可能通过作用于 IL6、IL1B、TNF 等靶点减轻胸膜炎性反应;作用于 CCL2 靶点调节免疫;作用于 MMP9、VEGFA 等靶点改善炎性反应所致的胸膜增厚、粘连,并缓解发生胸腔积液时胸腔缺氧微环境带来的氧化应激损伤。

GO 功能富集分析结果主要涉及细胞因子信号转导、趋化因子调控、脂多糖(LPS)应答等生物进程。IL-2、IL-6、IL-1 β 、TNF、IFN- γ 等细胞因子转导,以及 CCL2 等趋化因子的生物进程前面已有论述。脂多糖是由脂质和多糖构成的糖脂质, LPS 与 Toll 样受体(TLR4)结合可启动 TLR4 信号通路,从而产生免疫应答反应。研究^[32]表明, LPS 能上调 TLR4 在结核病患者外周血单核细胞上的表达,并能提高细胞吞噬杀伤能力。LPS 还可增强外周血中性粒细胞对结核菌的吞噬功能^[33]。

KEGG 通路富集结果显示,共同靶点富集最多的是 AGE-RAGE 信号通路,其次是 NF- κ B 信号通路、HIF-1 信号通路、癌症中的转录失调、癌症中的蛋白聚糖通路等。AGE-RAGE 信号通路、NF- κ B 信号通路、HIF-1 信号通路之间有着紧密联系。AGE 是体内糖的醛基或酮基化终末代谢产物, RAGE 是其相应受体, AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症、机体衰老、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化等方面广泛参与。炎性反应、创伤等会使 AGE 升高及 RAGE 高表达,二者的结合使 RAGE 活化,通过 p38 Ras 及 MAP 途径激活下游的 NF- κ B 信号通路,促进 IL-2、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子的分泌,从而加重机体炎性反应^[34-35]。阻断 AGE-RAGE 信号通路可增强巨噬细胞的吞噬功能并改善炎性反应^[36]。低氧诱导因子(HIF-1)是由低氧状态诱导的一条通路,与细胞生长发育、增殖和应激等生理过程密切相关。

HIF-1 包括 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两种亚基, 组织细胞缺氧或氧化应激损伤时 HIF-1 α 水平升高, 与细胞核内的 HIF- β 结合增加, 激活多个下游靶基因的转录, VEGF 便是其中之一, 进而激活 NF- κ B 信号通路产生炎症反应^[37]。蛋白聚糖是细胞外基质的主要成分, 广泛存在于细胞表面, 可调节细胞因子、趋化因子、生长因子、黏附分子的表达和活性。通过调控蛋白聚糖通路可减轻 IL-6 介导的炎症反应, 增强 T 淋巴细胞的功能, 并改善氧化应激损伤^[38-40]。因此推测, 葶苈大枣泄肺汤可能主要通过 AGE-RAGE、NF- κ B 通路抑制炎症; 通过 HIF-1 通路抗氧化; 通过蛋白聚糖通路调节免疫, 从而发挥治疗结核性胸膜炎的作用。

综上所述, 本研究初步阐释了葶苈大枣泄肺汤治疗结核性胸膜炎的机制, 其可能通过槲皮素、山柰酚、 β -胡萝卜素、黄连素、异鼠李素、豆甾醇等主要活性成分, 作用于 MMP9、VEGFA、IL6、TNF、IL1B、CCL2 等靶点, 通过抑制炎症反应、增强免疫、抗氧化等相关信号通路, 从而发挥疗效。然而, 网络药理学仅是一种基于生物信息大数据分析的方法, 有其局限性, 相关结论仍有待进一步的实验研究来验证。

参考文献:

- [1] JIA Z, CHENG S, MA Y, et al. Tuberculosis burden in China: a high prevalence of pulmonary tuberculosis in household contacts with and without symptoms[J]. BMC Infectious Diseases, 2014, 14(1): 64-71.
- [2] 杨斌. 结核性胸膜炎治疗新进展[J]. 中国医药导报, 2012, 9(3): 8-10.
- [3] 黄楚栓, 周锐, 张高, 等. 中西医结合治疗结核性胸膜炎的 Meta 分析[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(6): 925-931.
- [4] 朱金月, 郑敏, 倪维. 泻肺逐饮法治疗结核性胸膜炎的临床效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(1): 138-141.
- [5] 刘红艳, 张燕. 泻肺逐饮方治疗结核性胸膜炎疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(10): 1286-1287.
- [6] 徐金平, 陈成德, 唐苗苗. 加味葶苈大枣泻肺汤联合抗结核药物治疗结核性胸膜炎疗效及对免疫功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11): 1592-1595.
- [7] 石德祥, 史金雷. 葶苈大枣泻肺汤联合西药治疗结核性胸膜炎临床研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(12): 1701-1704.
- [8] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇[J]. 药学报, 2012, 47(6): 696-703.
- [9] DONGAMANTI A, AAMATE V K, DEVULAPALLY M G, et al. Synthesis, antimicrobial activity and molecular docking of novel tetracyclic scaffolds incorporating a flavonoid framework with medium sized oxygen heterocycles[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25(4): 898-903.
- [10] ABDALLAH H M, ALMOWALLAD F M, ESMAT A, et al. Anti-inflammatory activity of flavonoids from *Chrozophora tinctoria*[J]. Phytochemistry Letters, 2015, 13: 74-80.
- [11] DE QUEIROZ FERREIRA R, GRECO S J, DELARMELINA M, et al. Electrochemical quantification of the structure/antioxidant activity relationship of flavonoids[J]. Electrochimica Acta, 2015, 163: 161-166.
- [12] ONISHI S, NISHI K, YASUNAGA S, et al. Nobletin, a polymethoxy flavonoid, exerts anti-allergic effect by suppressing activation of phosphoinositide 3-kinase[J]. Journal of Functional Foods, 2014, 6: 606-614.
- [13] 谢相悦, 舒相华, 白华毅. 中草药黄酮类化合物在动物上的应用[J]. 中兽医医药杂志, 2018, 37(2): 83-86.
- [14] 王虹, 陈晓云, 宁静, 等. 黄酮类化合物对免疫相关信号通路的调控作用研究进展[J]. 动物医学进展, 2019, 40(12): 102-105.
- [15] 李红, 唐神结. 肺结核患者外周血 IL-2R、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 的检测及意义[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(1): 57-60.
- [16] ZHANG Z, LI X, LI C, et al. Effect of berberine on LPS-induced expression of NF- κ B/MAPK signalling pathway and related inflammatory cytokines in porcine intestinal epithelial cells[J]. Innate Immunity, 2020, 26(7): e175342592093007.
- [17] YU X, YU S, CHEN L, et al. Tetrahydroberberubine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by down-regulating MAPK, AKT, and NF- κ B signaling pathways[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2016, 82: 489-497.
- [18] YAN Z, JIANGHUA M, MING D, et al. Berberine-mediated up-regulation of surfactant protein D facilitates cartilage repair by modulating immune responses via the inhibition of TLR4/NF- κ B signaling[J]. Pharmacological Research, 2020, 155: e104690.
- [19] PANDA S, JAFRI M, KAR A, et al. Thyroid inhibitory, antiperoxidative and hypoglycemic effects of stigmasterol isolated from *Butea monosperma*[J]. Fitoterapia, 2009, 80(2): 123-126.
- [20] 杨臻. 薯蓣皂素、胆固醇和豆甾醇衍生物的合成及其生物活性研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2011.
- [21] 李嫣红. 结核性胸膜炎的发病机制研究进展[J]. 国外医学(内科学分册), 2002, 29(9): 373-376.
- [22] 李丽, 乔丹, 李琴, 等. 结核胸液中 ESAT-6 多肽特异性多功能 CD4⁺ T 细胞数量及功能分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(1): 26-28.
- [23] 段冬冬, 宋泽庆. 趋化因子与结核性胸膜炎[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(17): 2263-2265.
- [24] ALFONSO F, GIOVANNI V, DI DOMENICO MARINA, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant origin and its clinical applications.

- [J]. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2011, 12 (3): 420-424.
- [25] 马琴琴. 血管内皮生长因子在结核性胸膜炎发病机制中的作用探讨[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [26] 徐洁, 刘艳, 郭遂群. 雌激素受体及基质金属蛋白酶-9在宫腔粘连组织中的表达及意义[J]. 广东医学, 2015, 36(8): 1222-1225.
- [27] QUANRONGZI W, XISHENG L, JIE Z, et al. Dynamic features of liver fibrogenesis and fibrosis resolution in the absence of matrix metalloproteinase-9[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 20 (6): 5239-5248.
- [28] LI G, JIN F, DU J, et al. Macrophage-secreted TSLP and MMP9 promote bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2019, 366: 10-16.
- [29] 陈刚, 徐旭东, 陈达, 等. 结核性胸膜炎大鼠胸水中基质金属蛋白酶-1和基质金属蛋白酶-9浓度的变化[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(10): 1710.
- [30] 祝清清, 孙耕耘. 转化生长因子 β 与胸膜纤维化[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(10): 609-612.
- [31] 翟梅, 薛华, 亢锴, 等. COPD合并肺动脉高压患者的氧化应激状况及VEGF、MMP-9表达分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(5): 129-132.
- [32] 方芳, 张爱霞, 江京娣, 等. 脂多糖对结核病患者外周血单核细胞Toll样受体4表达及细胞内活性氧产生的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(4): 431-433.
- [33] 姜丽娜, 王世杰, 赵云霞, 等. 脂多糖对中性粒细胞吞噬结核分枝杆菌功能的影响及机制[J]. 牡丹江医学院学报, 2018, 39(6): 5-8.
- [34] 刘继平, 王倩倩, 胡宗苗, 等. 七福饮对AD模型大鼠AGEs/RAGE/NF- κ B通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 9-11.
- [35] ADHIKARY L, CHOW F, NIKOLIC-PATERSON D J, et al. Abnormal p38 mitogen-activated protein kinase signalling in human and experimental diabetic nephropathy[J]. Diabetologia, 2004, 47 (7): 1210-1222.
- [36] QI W, GUANYA Z, XIAOZAN C, et al. Blocking AGE-RAGE signaling improved functional disorders of macrophages in diabetic wound[J]. Journal of Diabetes Research, 2017, 2017: e1428537.
- [37] 王健, 贾连群, 宋囡, 等. 化痰祛痰方通过调控HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2通路影响动脉粥样硬化家兔主动脉脂质斑块[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(5): 445-450.
- [38] SUNDARAM M S, NEOG M K, RASOOL M, et al. Guggulipid ameliorates adjuvant-induced arthritis and liver oxidative damage by suppressing inflammatory and oxidative stress mediators[J]. Phyto-medicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2019, 64: e152924.
- [39] RICHENDRER H A, LEVY M M, ELSAID K A, et al. Recombinant human proteoglycan-4 mediates interleukin-6 response in both human and mouse endothelial cells induced into a sepsis phenotype[J]. Critical Care Explorations, 2020, 2(6): e0126.
- [40] NANCY A E, MARTIN G. Role of cell surface proteoglycans in cancer immunotherapy[J]. Seminars in Cancer Biology, 2020, 62: 48-67.

(编辑: 邹元平)