

临床诊断与治疗杂志

Journal of Clinical Diagnosis and Treatment

主编

廖丹颖博士、副教授、副主任

华中科技大学同济医学院附属协和医院



Asia Pacific Science Publications Co., Ltd.

亞太科學出版社

《临床诊断与治疗杂志》

Journal of Clinical Diagnosis and Treatment

2025 年第 6 期，双月刊

主办单位：亚太科学出版社（ASIA PACIFIC SCIENCE PUBLICATIONS COMPANY LIMITED）

编辑出版：亚太科学出版社（中国香港）、《临床诊断与治疗杂志》编辑部

国际发行：亚太科学出版社数字发行中心

国际统一刊号：ISSN（网络版）：3079-8361；ISSN（印刷版）：3079-8353

主 编：廖丹颖（华中科技大学同济医学院协和医院）

副 主 编：吴子健（广州医科大学） 李宏元（衡水市人民医院）

出版总监：张述之

学术编辑：杨 斌 卢成伟

责任编辑：刘欣洋 汪朝阳 卢志强 聂志成 阳 萧

校对编辑：严丽萍

排版编辑：闫 瑾

美术编辑：闫丽荣

市场编辑：李秋阳

网 址：<http://www.apspublisher.com/>

邮 箱：editor.fcdt@apspublisher.com

地 址：中国香港屯门工业大厦 B3.07/F 20 号（07/F TUEN MUN IND CTR NO 2 SAN PING CIRCUIT TUEN MUN, HONG KONG, CHINA）

《临床诊断与治疗杂志》是一份国际性、同行评审、开放获取的杂志，致力于推动各专业的临床医学研究。旨在报道临床医学研究成果及实践经验，以及对临床、护理工作有指导作用的理论研究，以期为广大科研及医务工作者提供一个发表高质量原创研究、综述和临床研究的平台，以促进对医疗实践、治疗创新和医疗成果的理解。

常设栏目：本刊特稿、专家论坛、中国医学、中外医学交流、论著、综述讲座、诊疗新技术、药物与临床、经验体会、护理天地、病例报告等。

版权声明：本刊已许可中国学术期刊（光盘版）电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。本刊发表的所有文字、图片、商标和其他相关资料均符合知识共享署名-非商业性使用 4.0 国际许可协议，允许以任何方式分享与复制，只需要注明原作者和文章来源，并禁止将其用于商业目的。所有条款、版权、商标和其他相关材料，也同时受中国香港法律和其他相关法律法规的管辖及保护。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我刊上述声明。

《临床诊断与治疗杂志》

Journal of Clinical Diagnosis and Treatment

2025 年第 6 期，双月刊 2025 年 12 月 25 日出版

目 录

多发性骨髓瘤肾损伤的全程化管理：血液与肾脏学科的交叉整合策略

/ 员尚轩 叶晓磊 郑瑾 · 1 ·

基于文献计量及数据挖掘的名老中医治疗不孕症的研究现状及用药规律分析

/ 张敏 徐云霞 · 6 ·

碘甘油联合咀嚼口香糖在多发性骨髓瘤行自体造血干细胞移植并发口腔黏膜炎的防治效果分
析

/ 马岚 张莹 樊婷 · 18 ·

基于网络药理学和分子对接探讨宣白承气汤治疗重症肺炎的作用机制

/ 叶远航 柯佳 罗成 · 22 ·

多发性骨髓瘤肾损伤的全程化管理： 血液与肾脏学科的交叉整合策略

员尚轩 叶晓磊 郑瑾

(西安交通大学第一附属医院, 陕西西安, 710000)

版权说明：本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制，只需要注明原作者和文章来源，并禁止将其用于商业目的。

摘要：多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是^[1]一种浆细胞异常增殖的恶性肿瘤，肾功能损害 (renal insufficiency, RI) 是多发性骨髓瘤 (MM) 的常见合并症^[2]，根据不同统计数据，其初次确诊发生率高达 31%-50%，显著影响预后^[3]，并且肾损伤与多发性骨髓瘤较低总体生存率、较高早期死亡率及治疗毒性发生率相关。^[4]所有多发性骨髓瘤患者均应评估是否存在肾损伤及其严重程度。本文旨在系统阐述从早期诊断、急性期救治到慢性期延缓进展的全程化管理路径，并重点探讨多学科协作的整合策略，以期改善患者预后提供系统性参考。

关键词：多发性骨髓瘤；肾损伤；全程管理；多学科协作；游离轻链

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i6.922>

一、引言

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是我国血液系统第二大肿瘤^[5]，以骨髓中浆细胞异常增殖、单克隆免疫球蛋白 (M 蛋白) 异常分泌或轻链过度生成成为特征^[6]。肾损伤是多发性骨髓瘤常见严重并发症，临床研究结果显示，MM 患者肾功能不全发生率可达 25% ~ 75%，其中 50% 初诊患者存在不同程度肾功能损伤，甚至 2%-12% 的患者需行肾脏替代治疗^[7]。多发性骨髓瘤肾损伤主要表现为急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) (约 20%-55%) 与慢性肾脏病 (chronic kidney disease CKD) (发生率可达 50%)。特征性表现包括小分子蛋白尿导致的尿蛋白定性与定量分离、贫血程度与肾功能受损不平行、高钙血症及早期肾小管功能异常。轻链管型肾病是急性肾损伤最常见病因，慢性病变则多伴肾小管功能损害^[2]。近年来，多发性骨髓瘤治疗取得较大进展，减少了相关并发症发生，改善了预后，但肾功能损伤存在于多发性骨髓瘤诊疗全过程，治疗与肾脏学科存在交叉，因此多发性骨髓瘤肾损伤诊治实施全程化、多学科管理有其必要性。本文将对具体整合策略及全程化管理路径进行评述。

作者简介：员尚轩 (1996-)，女，护理师，研究方向：多发性骨髓瘤，E-mail: 984661059@qq.com。

基金项目：无。

二、精准诊断与评估：协作的起点

改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease : Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南强调早期肾功能评估的重要性^[8], 这一阶段是血液科与肾内科协作的第一个关键节点, 旨在明确肾脏损伤的性质、程度与病因, 为后续分层治疗奠定基础。而这其中精准诊断基石在于合理把握 MM 肾损伤的肾活检指征。

多发性骨髓瘤肾损伤的病因复杂多样, 既可由单克隆免疫球蛋白直接介导, 亦可继发于代谢紊乱、感染及治疗相关因素。^[9] 其中, 轻链管型肾病作为最常见类型^[10], 在典型临床表现为急性肾损伤伴低分子蛋白尿且肿瘤负荷较高时, 通常可基于临床特征作出诊断。然而, 鉴于 MM 肾损伤病理机制的多样性及预后的异质性, 适时进行肾活检具有至关重要的诊断价值。

以下情况应积极考虑肾活检以明确病理诊断^[11]:

1. 出现肾小球损伤征象: 当患者表现为畸形红细胞尿和/或显著白蛋白尿时, 需鉴别单克隆免疫球蛋白沉积性疾病(如肾淀粉样变性、单克隆免疫球蛋白沉积病)或合并原发性肾小球疾病; 2. 血液学稳定期发生无法解释的急性肾损伤: 需排除治疗药物肾毒性或其他继发性因素; 3. 临床怀疑合并非 MM 相关性肾脏疾病: 如糖尿病肾病、高血压肾损害等; 4. 出现范可尼综合征表现: 提示可能存在轻链近端肾小管病。

值得重视的是, 约 20% 的 MM 肾损伤患者存在复合性肾脏病理改变, 且病理损伤程度已被证实是评估肾脏预后的独立预测因子^[11]。因此, 在排除禁忌证的前提下, 建议对 MM 肾损伤患者采取相对积极的肾活检策略, 通过精确的病理分型指导个体化治疗并准确评估肾脏预后。

肾活检的决策与执行本身就是一次典型的多学科协作。肾内科医师负责评估操作风险、执行穿刺及病理判读; 而血液科医师则需根据活检结果所揭示的病理类型和肿瘤负荷, 制定或调整化疗方案。这种基于病理的早期协作, 确保了治疗措施的精准性与有效性。

三、分期管理与协作整合的核心策略

(一) 急性期: 以快速“减负”为核心的联合攻坚

肾损伤[肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) < 60 mL/min]是多发性骨髓瘤常见并发症之一, 约 50% 的 MM 患者存在肾功能受损, 急性肾损伤占到 12%–20%。^[12] MM 肾损伤的急性期是决定患者长期预后的关键窗口期, 治疗策略关键在于快速清除游离轻链(free light chain, FLC)、迅速实现深度血液学缓解, 实现肾损伤可逆^[13]。目前血液科应用于临床的治疗手段包括药物治疗(蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物、单克隆抗体、双特异性抗体类)、肾脏替代治疗、嵌合抗原受体 T 细胞疗法(chimeric antigen receptors T cell immunotherapy, CART)、自体造血干细胞移植。同时, 肾脏内科也应做好精细化支持治疗及 FLC 体外清除, 包括血浆置换、血液透析(包括高截留量和高通量)以及内源性超滤液回输血液透析滤过。肾移植作为前沿治疗手段也可考虑在内。

1. 抗骨髓瘤治疗

(1) 蛋白酶体抑制剂

硼替佐米是第一代蛋白酶体抑制剂, 作为临床广泛应用治疗多发性骨髓瘤的一线药物^[14], 作用机制是诱导肿瘤细胞细胞周期停滞、凋亡, 阻碍新生血管生成, 缓解机体炎症^[15]。同时, 该药可以调节细胞信号传导和基因表达, 使其免受核因子 κ B 的抗凋亡作用, 保护肾脏近端小管, 改善肾功能, 并且硼替佐米主要通过粪便代谢, 是伴有肾损伤的多发性骨髓瘤患者首选治疗方案。因此, 部分研究表明, 以硼替佐米为基础的 VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案一线治疗可改善 64% 的 eGFR < 60 mL/(min · 1.73 m²) 患者肾功能, 甚至实现肾损伤逆转, 脱离透析生存。^[13] 卡非佐米是第二代蛋白酶体抑制

剂,与硼替佐米相比,抑制蛋白酶体时间更持久,且卡非佐米其原型化合物在尿液中的量可以忽略不计。^[16]

(2) 免疫调节药物

临床应用主要包括沙利度胺、来那度胺和泊马度胺等,其中泊马度胺是一种新型免疫调节药物。^[17]泊马度胺可以直接抗骨髓瘤,调节免疫,抑制基质支持。泊马度胺主要通过肝脏代谢,活性药物的肾脏代谢率极低,因此泊马度胺的使用不受肾功能状态影响。

(3) 自体造血干细胞移植

李文君等人的研究表明^[18],自体造血干细胞移植是高危多发性骨髓瘤伴严重肾损伤患者安全有效的治疗方法。黄文荣等表明^[19]自体造血干细胞移植应用于MM肾损伤患者可以改善肾损伤,提高反应深度,是初治MM的一线治疗手段。

2. 精细化支持治疗及 FLC 体外清除

(1) 精细化支持治疗

MM肾损伤患者应尽早给予水化、碱化尿液治疗,以降低肾小管内游离轻链浓度,减少管型形成。^[2]同时,要注意纠正代谢紊乱,包括高钙血症、高尿酸血症,避免肾功能进一步损伤。^[20]

(2) FLC 体外清除

目前用于清除血清游离轻链的体外治疗技术主要包括高截留量透析(HCO-HD)、高流量血液透析(HFHD)及内源性超滤液回输血液透析滤过(Supra-HFR)等。其中HCO-HD凭借其增大膜孔径的特性,对轻链的清除效率最具优势,研究显示其可能有助于患者获得更高的长期肾脏恢复率。

(二) 慢性期: 以“护航”为核心的长期照护

MM肾损伤慢性期管理中,应聚焦于延缓CKD进展及防治相关并发症。通过药物治疗、免疫治疗等多种治疗手段,确保多发性骨髓瘤达到深度缓解状态,并监测微小残留病变。同时系统性管理CKD并发症,包括:严格控制血压(靶目标<130/80 mmHg)、规范应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(RAASi)^[21];纠正肾性贫血,合理使用促红细胞生成素^[22];防治慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常(CKD-MBD),维持钙磷代谢平衡。多学科共同制定个体化随访方案,重点监测来那度胺等药物的潜在肾毒性,依据肾功能动态调整剂量,实现治疗获益与肾脏安全的最佳平衡^[13]。

(三) 终末期: 以“最优替代”为目标的路径选择

对于进展至终末期肾病的多发性骨髓瘤肾损伤患者,维持性肾脏替代治疗是必要的生命支持手段。治疗方式以血液透析为主,腹膜透析亦可作为选择。值得注意的是,对于经系统治疗后达到严格血液学完全缓解的特定患者,可慎重评估其接受肾移植的可行性²⁰。

四、构建高效多学科协作模式: 从理念到实践

MM肾损伤的病理生理复杂性,决定了其管理模式必须从传统的线性诊疗,转向以患者为中心的整合医疗^[23]。构建制度化的多学科会诊(multidisciplinary team, MDT),是实现这一转型的核心策略,其目的在于通过结构化协作,将不同学科的专业知识系统性地整合为最优的诊疗决策。

确立制度化的协作平台。通过设立固定周期的MDT门诊,实现血液与肾脏专家的同步诊疗,确保诊疗决策的及时性与一致性。同时,建立定期的多学科病例讨论机制,建立标准化的转诊与会诊路径,整合病理学、影像学及药学等多学科视角,共同为病情复杂的住院患者制定个体化治疗方案。

建立质量监控与持续改进机制。通过设定关键绩效指标,如诊断至治疗时间、治疗方案执行符合率等,定期评估协作成效。不断优化协作流程,形成管理闭环,推动诊疗质量的持续提升。

五、总结

MM 是一种恶性的血液系统肿瘤，发病率逐年增高、难以治愈，在血液系统肿瘤中位居第二，占全部恶性肿瘤 1%^[24]。近 20 年来，多发性骨髓瘤新的治疗方法、治疗药物陆续问世，如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体等，显著改善了患者的生存期和生活质量。然而与肾功能正常患者相比，合并肾损伤患者仍预后更差，其肾功能损害可由骨髓瘤细胞浸润肾脏、高钙血症、轻链沉积病等多种因素引起^[7]，进一步加重病情复杂性。多学科、全流程的精细管理能够最大程度实现肾功能可逆，改善生存质量，具体包括肾内科与血液科的紧密协作，早期筛查肾功能指标（如尿常规、血肌酐、尿微量白蛋白 / 肌酐比值等），根据肾功能损害程度调整化疗药物剂量及种类（如避免使用肾毒性药物），积极纠正高钙血症、控制感染、进行血液净化治疗等支持治疗措施，同时通过营养支持、心理干预等综合手段，帮助患者缓解症状，提高治疗依从性，从而在有效控制骨髓瘤进展的同时，最大限度保护和恢复肾功能，提升患者的整体生存获益和生活质量。

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 宋斌, 等。血清 CysC、Cr 及 LDH 水平变化诊断多发性骨髓瘤早期肾损伤的价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26 (21): 3471–3474. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2018.21.031>
- [2] 中国医师协会血液科医师分会, 中国老年医学学会血液学分会, 中国研究型医院学会肾脏病学专委会。多发性骨髓瘤肾损伤诊治指南 (2024 版) [J]. 中华内科杂志, 2024, 63 (4): 343–354. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20240111-00027>
- [3] Hutchison CA, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma[J]. Nature Reviews Nephrology, 2012, 8(1): 43.
- [4] 杜彦艳, 等。多指标联合检测对多发性骨髓瘤早期肾损伤患者的诊断及预后评估价值 [J]. 癌变·畸变·突变, 2025, 37 (5): 389–392, 399. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-616x.2025.05.007>
- [5] 李硕, 等。含达雷妥尤单抗联合方案治疗初治高危 IgM 型多发性骨髓瘤患者 1 例并文献复习 [J]. 现代肿瘤医学, 2025, 33 (11): 1909–1915. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2025.11.009>
- [6] 郑笑, 张琳, 喻影, 等。多发性骨髓瘤肾功能损害的中西医研究概况 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 37 (5): 184–187. <https://doi.org/10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.05.065>
- [7] 马莉芳, 等。血清 FGF-23、HPSE 水平与多发性骨髓瘤患者早期肾损伤的相关性研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33 (3): 822–827. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2025.03.029>
- [8] 曹辉, 邱爽, 文梦, 等。初诊多发性骨髓瘤患者合并早期肾损伤的预测模型研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2025, 32 (3): 441–445, 491. <https://doi.org/10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2025.03.001>
- [9] 邱爽, 孔卓, 王芳. Cys C、C1q、 β 2-MG、Urea、UA 检测对初诊多发性骨髓瘤患者合并肾损伤的诊断价值 [J]. 医学研究杂志, 2024, 53 (4): 138–142, 148. <https://doi.org/10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.026>
- [10] 辛培青, 等。病理表现不典型的多发性骨髓瘤管型肾病 1 例 [J]. 浙江医学, 2025, 47 (10): 1086–1087. <https://doi.org/10.12056/j.issn.1006-2785.2025.47.10.2024-1032>
- [11] 王素霞, 郑茜子, 杨莉。多发性骨髓瘤肾损伤的肾活检指征及其病理变化的新认识 [J]. 中华内科

- 杂志, 2024, 63 (4): 337–342. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20240129-00080>
- [12] 杨灿华. 多发性骨髓瘤及其肾损伤发病机制与治疗的研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35 (17): 2906–2908. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2022.17.009>
- [13] 史浩, 王朝晖. 多发性骨髓瘤肾损伤治疗策略: 新药和新疗法 [J]. 内科理论与实践, 2025, 20 (3): 185–190. <https://doi.org/10.16138/j.1673-6087.2025.03.01>
- [14] 纪藕霄, 伏瑶, 孙雨晴, 等. 硼替佐米联合重楼皂苷 VII 对骨髓瘤细胞增殖、凋亡和氧化应激的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33 (3): 802–809. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2025.03.026>
- [15] 王姗姗, 陈卫琼, 屈付君, 等. 多发性骨髓瘤相关性肾损伤的治疗进展 [J]. 医学综述, 2020, 26 (20): 4043–4048. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2020.20.017>
- [16] 郑博月, 付积艺, 吴佳霏, 等. 卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性研究 [J]. 中国全科医学, 2025, 28 (24): 3806–3814. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0477>
- [17] Huang H, Wu HW, Hu YX. 嵌合抗原受体 T 细胞在治疗难治 / 复发多发性骨髓瘤中的新进展 [J]. 浙江大学学报 (英文版) (B 辑: 生物医学和生物技术), 2020, 21 (1): 29–41.
- [18] 李文君, 周芳. 多发性骨髓瘤伴肾损伤透析患者自体造血干细胞移植 1 例并文献复习 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2024, 33 (11): 680–682. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115356-20231202-00092>
- [19] 黄文荣, 刘代红. 自体造血干细胞移植治疗伴肾功能不全的多发性骨髓瘤 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2019, 28 (9): 513–515. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.09.001>
- [20] 唐娟, 管保章. 多发性骨髓瘤伴肾损伤的发病机制与治疗进展 [J]. 现代临床医学, 2022, 48 (1): 73–77. <https://doi.org/10.11851/j.issn.1673-1557.2022.01.023>
- [21] 岳佳丽, 海光, 雷卓颖, 等. 环硅酸锆钠联合肾素 – 血管紧张素 – 醛固酮系统抑制剂治疗慢性肾脏病的机制和效果的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2024, 21 (16): 188–190. <https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2024.16.53>
- [22] 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识协作组. 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (11): 871–875. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.022>
- [23] 杜芳, 等. 复发难治性多发性骨髓瘤伴多病灶髓外浸润合并肺腺癌 1 例报道 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2025, 45 (1): 122–128. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2025.01.015>
- [24] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2020 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2020, 59 (4): 341–346. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00179>

基于文献计量及数据挖掘的名老中医治疗不孕症的研究 现状及用药规律分析

张敏^{1,2} 徐云霞²

(1 安徽中医药大学, 安徽合肥, 230012; 2 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽合肥, 230031)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 基于文献计量分析与数据挖掘技术, 探析名中医治疗不孕症经验的研究现状、热点和证治特点。**方法:** 通过对中国知网、万方数据和维普期刊等中文数据库自 1994 年 1 月至 2024 年 4 月期间所收录的相关文献进行系统检索, 并借助 VOSviewer 与 CiteSpace 两款分析工具, 对检索所得文献的发文趋势、作者合作网络、机构分布特征、关键词共现及突现情况进行了可视化分析, 绘制了相应的科学知识图谱。在此基础上, 进一步提取名老中医治疗不孕症的典型医案资料, 建立专题数据库, 并依次开展药物使用频次统计、关联规则挖掘、聚类分析以及复杂网络分析。**结果:** 文献计量分析共纳入 1070 篇文献, 该领域年发文量总体呈上升趋势; 涉及作者 2062 位, 形成了以章勤、夏天、尤昭玲等为代表的核心研究群体; 研究机构中, 浙江中医药大学发文量最高。自 2021 年以来, “用药规律” 和 “数据挖掘” 逐渐成为该领域的研究热点。在数据挖掘部分, 共纳入 362 篇文献, 包含 483 首完整处方, 涉及中药 328 味。高频药物共 19 味, 常见的有当归、菟丝子、熟地黄、甘草、白芍等, 药物类别以补虚药和活血化瘀药为主, 药性多属温, 药味以苦为主, 主要归肝、肾、脾经; 关联规则分析共得到 12 条二项关联规则和 12 条三项关联规则; 聚类分析提取出 3 个有效类别; 复杂网络分析识别出 31 味核心药物。**结论:** 近 30 年来, 名老中医治疗不孕症的经验研究发展迅速, 用药规律分析与数据挖掘方法逐渐成为热点和研究趋势; 其用药以补虚药与活血化瘀药为主, 并注重健脾疏肝为辅的治疗策略。

作者简介: 张敏 (2000-), 女, 在读博士研究生。研究方向: 中医妇科学。E-mail: zm834160773@163.com; 通讯作者: 徐云霞 (1978-), 女, 硕士, 主任医师, 硕士生导师。研究方向: 中西医结合治疗生殖内分泌疾病。E-mail: xyxccloud@sina.com。

基金项目: 徽省卫生健康委 “安徽省中医药学术流派 ‘庐江徐氏妇科流派’ 传承工作室建设项目” (皖中医药发展秘 [2021] 30 号); 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023A20327); 安徽省卫生健康委 “第二批长三角名中医工作室 ‘尤昭玲 (全国名中医) 工作室’ 项目” (皖中医药发展秘 [2023]16 号); 安徽省高水平传承人才支持项目 (皖中医药发展秘 [2024] 1 号); 安徽省高等学校自然科学研究项目 (2024AH050962)。

关键词: 不孕症; 文献计量分析; 数据挖掘分析; 名老中医

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i6.933>

一、引言

不孕症是指男女双方若无不愿生育的愿望,同居1年以上,有正常的性生活且均未采取避孕措施,仍未能受孕^[1]。据世界卫生组织统计,不孕症已被列为影响人类生活与健康的三大主要疾病之一^[2]。近年来,不孕症发病率逐年升高,约占育龄人口的13.0%~15.0%,且发展中国家的发病率远远高于发达国家。不孕症的病因复杂多样,现代医学根据其发病机制的不同,主要将其划分为输卵管性不孕、排卵障碍性不孕、免疫性不孕等不同类型^[3],治疗上通常采取诱导排卵、药物或手术纠正盆腔器质性病变及辅助生殖技术等。中医关于不孕症的记载最早可见于《黄帝内经》,如“督脉者……此生病……其女子不孕”之述。该病在中医古籍中多被称为“全不产”“绝嗣”或“断绪”。中医学将其病因病机主要归纳为肾虚、肝气郁结、痰湿内阻及瘀滞胞宫等不同类型。中医理念注重整体观和证候辩证论治,通过中药方剂多成分、多靶点、多通道作用,对不孕症的治疗有着不可或缺的治疗作用。当代中医名家在诊治实践中积累了丰富的临证经验,然而其治疗思路与方药运用各具特色。为此,本研究通过系统全面地检索与名中医治疗不孕症经验相关的临床研究文献,旨在梳理该领域的研究现状与前沿热点,并借助数据挖掘技术总结名家的用药规律,以期对中药治疗不孕症的临床实践提供借鉴与参考。

二、资料与方法

(一) 数据来源

检索中国知识资源总库(CNKI)、中国学术期刊数据库(万方)、中文科技期刊数据库(维普网)。检索公式为“经验 OR 名医经验 OR 治疗经验 OR 临床经验 OR 学术思想 OR 用药规律 OR 理法方药 OR 辨证论治 OR 方药规律 OR 处方 OR 医案 OR 验案 OR 药对” and “不孕 OR 不孕症”组合词为,检索途径为篇名或标题,检索时间范围为1994年至今,检索日期为2024年4月21日。

(二) 文献筛选与数据规范

对所有检索文献进行分类处理,通过阅读标题与摘要对文献初步筛除重复及不相关文献。文献类型排除综述、学位论文、会议摘要、信息不完整的文献、报刊文章、专利文献等类型,并对重复发表的文献进行了合并处理。根据既定的数据挖掘文献纳入与排除标准,在通篇阅读的基础上进行第二轮筛选,并采取双人独立操作(一人录入、一人审核)的方式构建数据库,以保证数据的准确性与一致性。在构建可视化图谱之前,需对研究机构名称进行统一规范处理,包括合并同一机构的不同表述形式,并去除附属科室信息。例如,将“安徽省中医院”及“安徽中医药大学第一附属医院妇产科”统一规范为“安徽中医药大学第一附属医院”。根据《中医诊断学》和《中医病证诊断疗效标准》,对纳入文献中涉及的中医证型名称进行统一规范,例如将“气滞血瘀证”统一归并为“瘀滞胞宫证”。同时,依据《中华人民共和国药典》(2020年版)及《中药学》(第10版)对使用的中药名称进行标准化处理,如“仙灵脾”规范为“淫羊藿”。

(三) 文献计量分析

使用NoteExpress对四个数据库纳入文献进行合并、筛选、格式转换;运用Excel软件分别对整体产出、文献时间分布特征及趋势、期刊发文等进行记录、排序和筛选;运用VOSviewer和CiteSpace这两种文献计量软件分别对作者、机构、关键词等绘制相应的共现知识图谱,并进行关键词突现分析以挖掘研

究热点及研究方向。

（四）数据挖掘文献筛选

第一，纳入标准

①文献研究对象明确符合不孕症诊断标准；②以中医药疗法为主的临床病案；③治疗处方药物组成明确完备或报告中医证型；④医案中认定疗效确切。

第二，排除标准

①疾病诊断不明确，或合并其他系统疾病，影响数据针对性的文献；②兼有针灸、外治法等非口服药物疗法的文献；③无方剂药物组成或药物组成不完整的文献；④方药重复者；⑤理论探讨及综述、科普类文献；⑥动物实验研究。

（五）统计分析

采用 Excel 统计文献数量、用药频次、四气五味、归经等。

（六）关联规则分析

采用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件中的 Apriori 算法，对高频药物（使用频率 $\geq 15\%$ ）进行关联规则分析。参数设置为：最小支持度 15%，最小置信度 75%，提升度大于 1（以此筛选强关联规则），从而挖掘其中的潜在药物配伍关系。

（七）聚类分析

采用 OriginPro 2021 进行高频药物聚类分析并绘制树形图，挖掘并归纳药物分类组合规律。

（八）复杂网络分析

使用 IBM SPSS Modeler 18.0，根据 J Pittman 提出的复杂网络分析方法，获得核心药物群，结合 cytoscape 绘制复杂网络图。

三、结果

（一）年度发文趋势

文献计量分析共纳入符合标准的 1070 篇文献，对其进行年度发文量趋势分析结果如图 1 所示。从发文量来看，自 1994 年以来，该领域的年度出版数量逐步上升，尽管在某些年份出现波动性回落，但该领域的年度发文量整体呈稳步上升趋势，并于 2017 年达到峰值 78 篇 (7.29%)。根据时间拟合曲线，预计未来对名中医治疗不孕症的经验传承文献数量将继续上升。

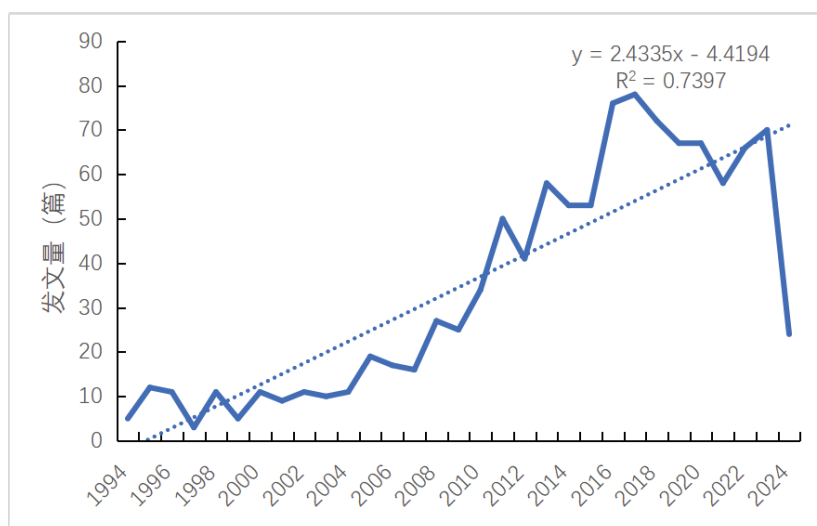


图 1 1994—2024 年名中医治疗不孕症经验的年度发文量

(二) 文献作者与机构分析

本研究纳入 1070 篇文献，共涉及 2062 名作者。其中不孕症治疗经验发文量最高的名医为浙江中医药大学附属杭州市中医院章勤教授（18 篇），根据普赖斯定律^[4]，核心作者最低发文数 $M=0.749 \times \approx 3.178$ （ N_{max} 即最高产作者的发文数量），发文量 ≥ 3 篇即为核心作者，具体信息如表 1 所示，共计 175 位，其中发文量排名前 3 位作者依次为章勤（18 篇）、夏天（17 篇）、尤昭玲（16 篇）。

该领域核心作者合作共现图谱如图 2 所示，该领域的核心作者之间形成了以章勤、夏天、尤昭玲等为代表的研究团队，但跨区域的研究机构之间合作较少，尚未形成紧密的合作关系。

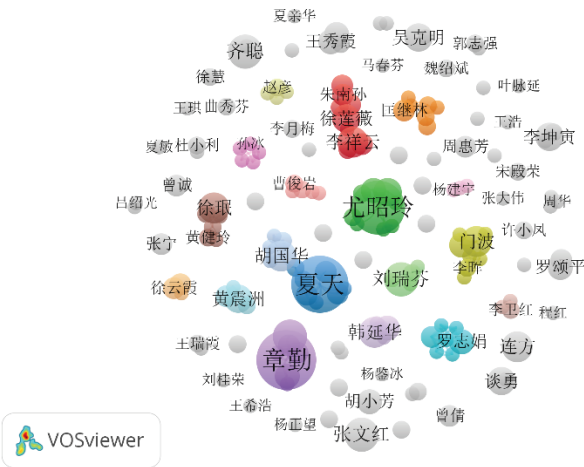


图 2 核心作者（发文量 ≥ 3 篇）共现图谱

表 1 发文量排名前 20 位作者及所属机构

序号	名医	发文量（篇）	所属机构
1	章勤	18	浙江中医药大学附属杭州市中医院
2	夏天	17	天津中医药大学第一附属医院
3	尤昭玲	16	湖南中医药大学第一附属医院
4	傅萍	9	上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院
4	齐聪	9	上海中医药大学附属龙华医院
4	张文红	9	浙江中医药大学附属杭州市中医院
4	刘瑞芬	9	山东中医药大学附属医院
8	韩延华	8	呼和浩特市蒙医中医医院
8	门波	8	上海中医药大学
8	胡国华	8	河南中医药大学第三附属医院
8	连方	8	福建中医药大学
8	徐珉	8	黑龙江中医药大学第一附属医院
8	李祥云	8	南京中医药大学附属医院
14	黄震洲	7	广州中医药大学第一附属医院
14	徐莲薇	7	山东中医药大学附属医院
14	杨永琴	7	广州中医药大学第二附属医院
14	李坤寅	7	浙江中医药大学附属杭州市中医院
14	吴克明	7	北京中医药大学东直门医院
14	谈勇	7	浙江中医药大学附属杭州市中医院
20	罗颂平	6	中国中医科学院西苑医院

(三) 期刊分析

对纳入文献所发表的期刊进行描述性统计分析（结果见表 2），有助于为该领域学术论文的投稿提供参考依据，并为追踪该领域未来发展方向提供支持。统计结果显示，1070 篇文献分布于 154 种期刊之中，其中发文量达到或超过 30 篇的期刊共有 6 种，按发文量从高到低排序依次为：《湖南中医杂志》、《新中医》、《中医临床研究》、《中华中医药杂志》、《中医杂志》和《光明中医》。

表 2 发文量排名前 20 期刊

序号	期刊名称	发文量（篇）
1	湖南中医杂志	53
2	新中医	41
3	中医临床研究	35
4	中华中医药杂志	35
5	中医杂志	33
6	光明中医	31
7	辽宁中医杂志	28
8	中国中医药现代远程教育	27
9	上海中医药杂志	27
10	中医药临床杂志	26
11	湖北中医杂志	26
12	河南中医	25
13	实用中医药杂志	24
14	浙江中医杂志	22
15	浙江中医药大学学报	22
16	江苏中医药	21
17	四川中医	19
18	山西中医	19
19	中国民族民间医药	18
20	世界中西医结合杂志	18

(四) 关键词分析

关键词分析有助于快速以确定一个领域的研究主题和热点趋势，包括关键词共现分析、关键词聚类分析、关键词突现分析。利用 VOSviewer 1.6.19 软件进行关键词共现分析，结果如图 3 所示。分析共提取 1378 个关键词，在排除与主题直接相关的高频词后，出现频次位居前 6 的关键词分别为：多囊卵巢综合征（122 次）、排卵障碍（46 次）、子宫内膜异位症（46 次）、输卵管阻塞（26 次）、尤昭玲（25 次）以及排卵障碍性不孕症（19 次）。

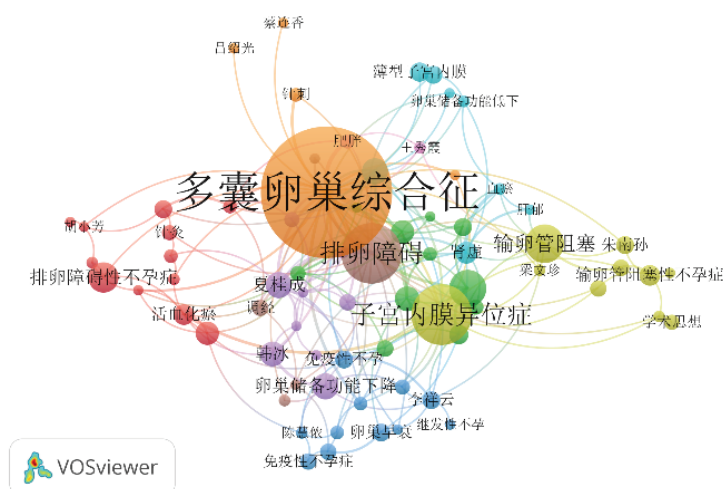


图3 关键词共现图谱

对关键词进行聚类分析，共得到 8 个聚类组别，具体结果如下。

表 3 关键词聚类

	Items
Cluster1	张文红、排卵障碍性不孕症、数据挖掘、气滞血瘀、活血化瘀、胡小芳、输卵管性不孕、输卵管阻塞性不孕、郭志强、针灸、黄体功能不全
Cluster2	从肝论治、子宫内膜异位症、学术思想、朱南孙、李丽芸、梁文珍、老中医经验、蔡小荪、输卵管阻塞、黄海波、齐聪
Cluster3	免疫性不孕、卵巢早衰、李祥云、补肾活血、调周法、连方、陈慧依、高泌乳素血症
Cluster4	何嘉琳、何成瑶、傅萍、子宫腺肌病、宫腔粘连、尤昭玲、李坤寅、癥瘕、输卵管性不孕、门成福
Cluster5	分期论治、吴克明、排卵障碍、罗颂平、肝郁、肾虚、血瘀、补肾、调经、辩证论治
Cluster6	不育、刘瑞芬、卵巢储备功能低下、田淑霄、章勤、肾虚血瘀、薄型子宫内膜、针刺
Cluster7	卵巢储备功能、卵巢储备功能下降、夏桂成、月经不调、胡国华、补肾调周法、褚玉霞、韩冰
Cluster8	吕绍光、多囊卵巢综合征、排卵障碍性不孕、王秀霞、痰湿、肥胖、蔡连香

运用 CiteSpace 6.2.R4 软件对关键词进行突现分析,可揭示不同时期内研究热点的演变情况,有助于把握特定时间段内的学术趋势。如表所示,列出了突现强度最高的前 20 个关键词。其中,“不育症”“经验”“李祥云”为早期关注度较高的突现词;而“针灸”“用药规律”“临证经验”及“数据挖掘”则是近年来备受瞩目的研究热点。

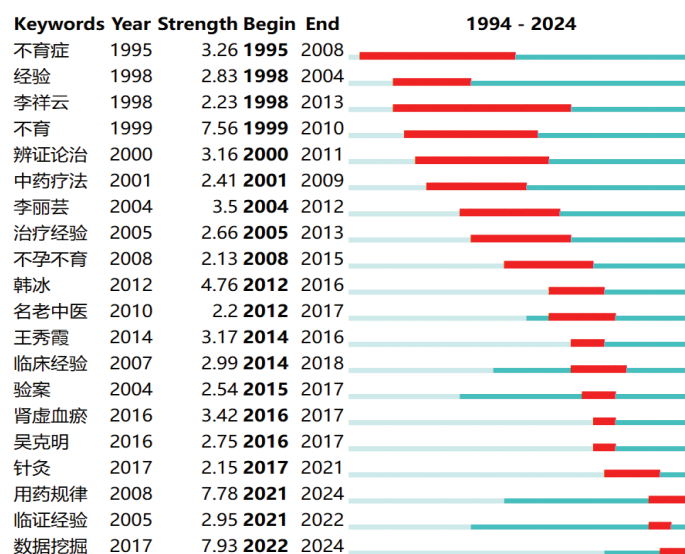


图 4 前 20 关键词突现图谱

（五）中药频次统计

本部分研究共纳入 362 篇文献，涵盖 483 首完整处方，涉及中药 328 味，总用药频次为 6779 次。其中，当归、菟丝子、熟地黄、甘草、白芍等药物使用频次较高。使用频率不低于 15% 的高频药物共有 19 味。

表 4 高频药物

序号	药物	频次	频率	性味	归经
1	当归	263	54.45%	温甘辛	肝心脾
2	菟丝子	240	49.69%	平辛甘	肝肾脾
3	熟地黄	195	40.37%	微温甘	肝肾
4	甘草	189	39.13%	平甘	心肺脾胃
5	白芍	183	37.89%	微寒苦酸	肝脾
6	香附	172	35.61%	平辛微苦微甘	肝脾三焦
7	川芎	150	31.06%	温辛	肝胆心包
8	丹参	149	30.85%	微寒苦	心肝
9	白术	138	28.57%	温苦甘	脾胃
10	党参	132	27.33%	平甘	脾肺
11	枸杞子	126	26.09%	平甘	肝肾
12	茯苓	122	25.26%	平甘淡	心肺脾肾
13	黄芪	121	25.05%	微温甘	肺脾
14	山药	121	25.05%	平甘	脾肺肾
15	赤芍	104	21.53%	微寒苦	肝
16	山茱萸	93	19.25%	微温酸涩	肝肾
17	淫羊藿	92	19.05%	温辛甘	肝肾
18	巴戟天	87	18.01%	微温甘辛	肾肝
19	续断	81	16.77%	微温苦辛	肝肾

（六）中药功效归类统计

对纳入的 966 味中药按其四气、五味及归经属性进行分类统计，结果显示：在药性分布中，温性药物使用频次最高（达 3955 次），其次为寒性及平性药物；在药味统计中，苦味出现频次最多（5215 次），其次为甘（淡）味及辛味；从归经分布来看，归肝经的药物在数量和频次上均居首位，随后依次为肾经、脾经和肺经。

表 5 药物四气、五味统计

类别		频数	类别		频数
四气	寒	3262	五味	辛	4214
四气	热	490	五味	甘（淡）	5208
四气	温	3955	五味	苦	5215
四气	凉	308	五味	咸	1001
四气	平	2072	五味	酸（涩）	1491

表 6 药物归经统计

	类别	频数		类别	频数
归经	肝	6356	归经	膀胱	875
归经	肾	4592	归经	大肠	812
归经	脾	3458	归经	胆	497
归经	肺	3080	归经	心包	308
归经	心	2576	归经	小肠	245
归经	胃	2450	归经	三焦	245

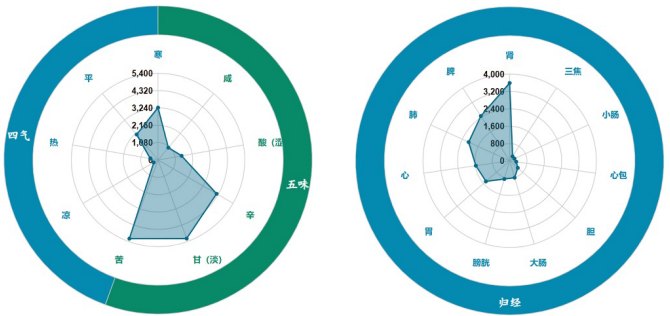


图 5 药物四气五味归经雷达图

(七) 基于关联规则的高频药物配伍规律

运用 Apriori 算法对 19 味高频药物进行关联规则分析，共获得 12 条二项关联规则和 12 条三项关联规则。分析结果表明，名中医治疗不孕症的核心用药组合以补虚药单用或补虚药与活血化瘀药配伍为主。

表 7 高频药物关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比
当归	川芎	30.59	100.00
当归	白芍	37.65	75.00
菟丝子	枸杞	25.88	86.36
党参	白术	28.24	75.00
白术	党参	27.06	78.26
菟丝子	山药	24.71	80.95
党参	黄芪	24.71	76.19
当归	赤芍	21.18	77.78
当归	川芎 and 白芍	16.47	100.00
菟丝子	枸杞 and 熟地黄	16.47	92.86
当归	川芎 and 香附	15.29	100.00
菟丝子	山药 and 熟地黄	17.65	80.00
当归	丹参 and 香附	17.65	80.00
当归	香附 and 白芍	17.65	80.00
熟地黄	山茱萸	18.82	75.00
当归	山茱萸	18.82	75.00
菟丝子	淫羊藿	18.82	75.00
当归	淫羊藿	18.82	75.00
川芎	甘草 and 当归	18.82	75.00
党参	白术 and 菟丝子	15.29	84.62
白术	党参 and 菟丝子	15.29	84.62
当归	熟地黄 and 白芍	16.47	78.57
当归	赤芍 and 丹参	15.29	76.92
党参	白术 and 甘草	15.29	76.92

（八）基于聚类的高频药物组方规律分析

采用 OriginPro 2021 软件对 19 味高频药物进行聚类分析。当设定距离为 1.0 时，高频药物可聚合为 3 个类别，该分类结果符合中医理论及临床配伍规律。在此基础上，根据药物的功效与主治特点，进一步对各类别药物进行系统性归类。

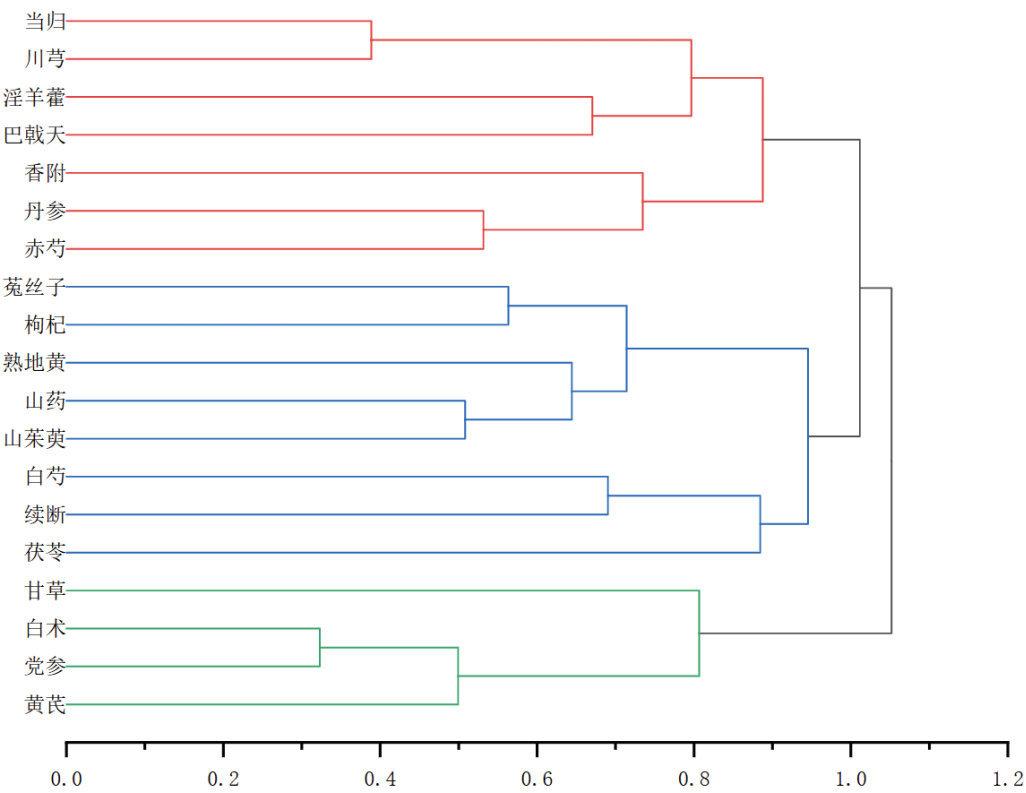


图 6 高频药物聚类分析图

（九）基于复杂网络的核心处方分析

应用复杂网络分析方法，依据药物在处方中的出现频率及其与其他药物配伍的频率，识别出由 31 味中药构成的核心药物组合，结果展示于图 7。图中节点大小代表药物在网络中的重要性，节点间连线的粗细则对应药物间配伍关系的强弱。

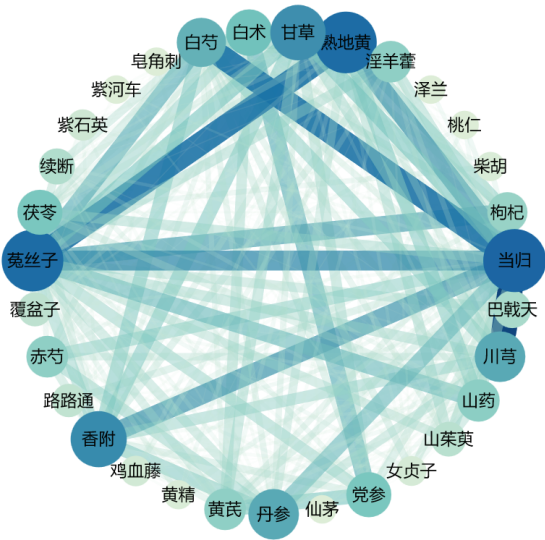


图 7 复杂网络分析共现图

四、讨论

本研究整合了1994年至2024年间发表的1070篇相关文献,通过对核心作者、研究机构、学术期刊及关键词的系统分析,结合知识图谱可视化方法,清晰呈现了该领域的研究热点与发展动态。

根据文献发表数量的统计结果,近三十年来该领域相关研究的年度发文量总体保持增长态势。目前,以章勤、夏天、尤昭玲为代表的研究团队在该领域的发文较为活跃。从机构分布来看,浙江中医药大学与上海中医药大学显示出较强的科研生产力,已成为该领域的核心研究单位。然而,当前各团队与研究机构之间仍以独立研究为主,尚未建立起广泛、深入的合作网络。

关键词是表征文献主题内容的核心要素,对其进行分析有助于把握某一学科领域的研究热点与发展动态^[5],本研究对纳入文献的关键词开展共现、聚类及突现分析,结果显示:早期研究多聚焦于不孕症的临床诊疗实践;自2016年起,“肾虚血瘀”成为突现词,反映出学界逐渐认识到该病“肾虚为本、血瘀为标”的核心病机。2017年以来,“用药规律”与“数据挖掘”持续成为研究热点,标志着我国名中医治疗不孕症的经验传承方式,已从传统的医案总结逐步转向数据化与信息化的研究新阶段。

通过二次筛选,对纳入的方剂进行挖掘分析发现,使用频率>15%的药物共19味,包括当归、菟丝子、熟地黄、甘草、白芍、香附、川芎、丹参、白术、党参、枸杞子、茯苓、黄芪、山药、赤芍、山茱萸、淫羊藿、巴戟天、续断。其中当归为“血中气药”“血中圣药”,《景岳全书》有云:“当归,其味甘而重,故专能补血;其气轻而辛,故又能行血。补中有动,行中有补,诚为血中之气药,亦血中之圣药也。”该论述进一步阐释了当归药性灵动,配伍补气药可助补气,配伍补血药则能增益补血之效^[6]。现代医学研究发现当归具有抗炎的作用^[7],且当归注射液可以促进小鼠卵巢血管重建,改善卵巢血运,促进子宫内膜增生^[8]。菟丝子药性温和而不燥烈,补益之功显著且无壅滞之弊,在多种种子类方剂中均被视为补肾填精的核心药物。现代药理研究表明,其有效成分菟丝子总黄酮具备类雌激素活性,能够提升早衰模型大鼠的雌激素水平,调节生殖内分泌轴功能,促进卵泡发育并增加卵泡数量^[9-11]。熟地黄被誉为“大补五脏真阴”之品,是补肾滋阴的核心药物,亦常用于培元固本、补益肝肾。《本草分经》称其为“壮水之主药”,彰显其滋阴养血的重要地位。现代研究表明,熟地黄所含主要化学成分如熟地黄多糖、苯丙素及其衍生物具有抗衰老功效^[12]。其环烯醚萜类成分则表现出抗氧化活性,有助于增加卵巢卵泡数量并提升卵母细胞质量^[13]。白芍可养血柔肝,《药物化义》言“白芍能补复能泻,专行血海……用之调和气血”。现代研究发现白芍可通过白血病抑制因子增强子宫内膜容受性,提高米非司酮诱导的植入失败小鼠模型中的胚胎着床率^[14]。香附气味芳香,性善行散,主入肝经,擅长疏理气机,为治疗气滞血瘀所致不孕的常用药,素有“气病之总司,女科之主帅”之称。川芎被视为“血中气药”,现代研究显示,其所含化学成分如环D-苯丙氨酸-L-丝氨酸和环D-苯丙氨酸-L-丙氨酸等,能够抑制子宫平滑肌的异常收缩。丹参作为妇科调经常用药,兼具养血与活血之效,传统认为其“功同四物”。研究表明,丹参中的活性成分丹参酮具有类雌激素效应,有助于保护子宫内膜状态,提升排卵率及临床妊娠率。白术对性腺激素具有调节作用,不仅可以抑制未孕小鼠的子宫异常收缩作用,并且还可以提高卵巢对性腺激素的反应,调节机体内分泌功能^[15]。性味归经分析发现,治疗不孕症的药物药性以温为主,药味多苦,归肝肾脾经。温性药具有补火助阳、温通经脉、引火归元及散寒温里的功效,常用于治疗宫寒不孕、血寒经闭、阳痿、脘腹冷痛等病症。在不孕症治疗中,温性药主要适用于下焦虚寒或寒凝血瘀证型。女子以肝为先天,因肝主疏泄且司藏血。《笔花医镜·妇女证论》指出,肝气失调是女性常见病机。女性以血为本,血充则肝气调达,血虚则易致肝火亢盛,二者均可引发情绪波动,故女性更易出现肝气不舒。然怒易伤血,郁怒亦耗肝阴,故有“怒为血之贼”之说。脾胃为后天之本,主气血生化,濡养五脏以维持机体正常功能;肾

为先天之本，主生长发育与生殖，并通过经络与胞宫相连。肝肾乙癸同源，精血互化；脾肾互为根本，先后天相互资生。因而疏肝养血、补肾填精成为近代妇科名中医的核心治则，唯有肝、脾、肾三脏功能协调，方能冲任调和、疏泄有常，从而保障正常胎孕。

在关联规则分析所识别出的高频药对中，当归→川芎、当归→白芍及菟丝子→枸杞的支持度居于前列。川芎-当归这一经典配伍最早载于《仙授理伤续断秘方》之当归散。《本草汇言》评其“下调经水，中开郁结”，彰显其通达气血之效。与当归相配，既能活血祛瘀，又可养血调经，对血虚兼瘀之妇科病证尤为适用，常见于《金匱要略》温经汤、《妇人大全良方》温经汤、《傅青主女科》生化汤及《寿世保元》乌鸡白凤丸等诸多名方。现代药理学研究表明，当归-白芍药对中的活性成分（如芍药苷、当归挥发油等）可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控细胞代谢^[16, 17]，并促进胎盘血管生成^[18]。菟丝子-枸杞子作为左归丸和五子衍宗丸等经典名方的核心配伍^[19, 20]，具有重要的临床地位。网络药理学研究表明，该药对可通过多活性成分、多靶点及多通路的作用方式，对卵巢早衰发挥治疗效应^[21]。对高频药物进行聚类分析得到 3 个药物组合。C1：当归、川芎、淫羊藿、巴戟天、香附、丹参、赤芍；C2：菟丝子、枸杞、熟地黄、山药、山茱萸、白芍、续断、茯苓；C3：甘草、白术、党参、黄芪。C1 类药物以补虚药结合活血化瘀药为主，体现补肾活血之效，符合不孕症“肾虚为本，血瘀为标”的核心病机；C2 组合与经典方剂左归饮的组成高度一致，功能滋阴补肾；C3 类全部为补虚药，侧重健脾益气。由此可见，名中医治疗不孕症多以补肾为核心，兼顾活血化瘀与健脾益气。

此外，经复杂网络分析得到的核心处方由 31 味中药组成，其中 18 味补虚药、5 味活血化瘀药、2 味固涩药等。31 味中药中包含了逍遥散、左归饮、四物汤等经方，现代医学研究证实，逍遥散可通过优化子宫内膜容受性及促进卵泡发育微环境，有效调节月经周期，从而用于不孕症的治疗^[22]。临床观察还表明，该方能显著改善卵巢形态，并促进卵泡生长与成熟^[23]；此外，左归饮所含的补肾类药物可改善卵巢局部微循环，提高子宫内膜容受性，并对卵巢功能具有调节作用，有助于促进卵泡的发育与成熟^[24]。四物汤则可通过调节肠道菌群平衡、增强线粒体能量代谢，并减轻自由基对卵巢颗粒细胞的损伤，从而促进卵泡成熟，延缓卵巢功能衰退^[25]。

总之，通过对名中医治疗不孕症临床研究文献的文献计量分析，本研究发发现近代名中医及其团队重视对治疗不孕症经验的传承，或以经验总结、或以病案展示、或以数据挖掘总结规律。近代名中医治疗不孕症多以补肾为核心治则，并兼顾活血化瘀与健脾益气等法，常灵活化裁应用逍遥散、左归饮、四物汤等经典方剂。本研究系统总结了近现代中医名家在不孕症治疗中的经验传承趋势与用药规律，以期为临床辨证施治提供参考依据。¹

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 刘雁峰，罗颂平. 中医妇科学 [M]. 第 3 版. 北京：人民卫生出版社，2016: 281-286.
- [2] Who. Current practices and controversies in assisted reproduction[M]. Geneva: World Health Organization, 2002.
- [3] 伍娟娟，蒋冰蓉，刘锐. 从肾论治不孕症经验 [J]. 亚太传统医药. 2022, 18(10): 143-146.
- [4] 冉鑫. 马克思主义生态观研究领域核心作者测评——基于普赖斯定律和综合指数法 [J]. 内蒙古统计. 2021(06): 33-35.

- [5] 李泽琪, 贺媛炜, 罗倩, 等. 基于 VOSviewer 与 CiteSpace 的中医药调节低氧诱导因子表达研究图谱分析 [J]. 中国中医药信息杂志. 2022, 29(7): 33–39.
- [6] 张星. 当归配伍应用 [J]. 河南中医. 2021, 41(11): 1643–1646.
- [7] 王凤龙, 刘员, 张来宾, 等. 当归抗炎镇痛作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志. 2021, 27(15): 197–209.
- [8] 王丽琴. 当归注射液调控小鼠性腺功能的实验研究 [Z]. 兰州大学, 2007.
- [9] 张宏博, 刘维, 房丹, 等. 六味地黄丸拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统影响的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志. 2007, 34(9): 1325–1326.
- [10] 王永霞, 马娜, 钟兴明, 等. 菟丝子总黄酮对卵巢早衰大鼠卵巢功能的作用研究 [J]. 医学综述. 2019, 25(13): 2695–2699.
- [11] 岳霞, 宋辉, 徐媛, 等. 菟丝子总黄酮中拟雌激素作用的活性成分筛选 [J]. 中国药房. 2023, 34(05): 569–574.
- [12] 李乃谦. 熟地黄活性成分药理作用的研究进展 [J]. 中国处方药. 2017, 15(1): 14, 15.
- [13] Wei M, Lu Y, Liu D, et al. Ovarian Failure-Resistant Effects of Catalpol in Aged Female Rats [J]. Biological & pharmaceutical bulletin. 2014, 37(9): 1444–1449.
- [14] Park H, Choi H, Kim B, et al. Paeoniflorin Enhances Endometrial Receptivity through Leukemia Inhibitory Factor [J]. Biomolecules. 2021, 11(3): 439.
- [15] 刘思杨. 基于数据挖掘对近代医家中药治疗不孕症医案用药规律的研究 [Z]. 黑龙江中医药大学, 2024.
- [16] 石皓. 当归挥发油对神经细胞缺血再灌注损伤后凋亡及自噬的影响 [Z]. 甘肃中医药大学, 2020.
- [17] 王圣鑫, 闫向丽, 郑昊圳, 等. 毛蕊异黄酮苷和芍药苷联用对氧糖剥夺再灌注 HT22 细胞 PI3K/AKT 信号通路的影响 [J]. 中药新药与临床药理. 2020, 31(02): 138–142.
- [18] 蒋婴, 钱诚, 张蔚苓, 等. 基于生物信息学探究“养血活血安胎”法指导下当归–白芍调节 PI3K/AKT 改善复发性流产母胎界面血管生成的机制 [J]. 中国药理学杂志. 2023, 58(12): 1093–1101.
- [19] 李佳珊, 徐盼瑜, 杜寒倩, 等. 基于数据挖掘的具有雄激素样作用中药的规律分析 [J]. 中草药. 2022, 53(18): 5786–5798.
- [20] 佟雷, 刘金丽, 孙琳林, 等. 左归丸及右归丸对卵巢早衰小鼠卵巢衰老的预防作用 [J]. 中成药. 2017, 39(2): 260–265.
- [21] 李锦英, 张兆萍, 叶金飞, 等. 基于网络药理学的菟丝子–枸杞子药对治疗卵巢早衰的作用机制研究 [J]. 中国药房. 2020, 31(18): 2202–2209.
- [22] 冯光荣, 周艳艳, 胡晓华. 少腹逐瘀胶囊联合逍遥丸治疗青春期多囊卵巢综合征 40 例 [J]. 中国中西医结合杂志. 2010, 30(03): 320–322.
- [23] 袁迎君, 蓝岚. 丹栀逍遥散加减治疗肝郁血热型多囊卵巢综合征 37 例 [J]. 现代中医药. 2014, 34(03): 15–18.
- [24] 朱玲, 章雅琼, 彭艳丽, 等. 左归丸对免疫性卵巢早衰模型小鼠卵巢 GDF-9/Smad2 信号转导的影响 [J]. 中国中西医结合杂志. 2017, 37(11): 1367–1371.
- [25] 朱敏, 周阁, 段金廛. 四物汤对卵巢功能低下模型大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志. 2022, 28(17): 25–32.

碘甘油联合咀嚼口香糖在多发性骨髓瘤行自体造血干细胞移植并发口腔黏膜炎的防治效果分析

马岚 张莹 樊婷

(西安交通大学第一附属医院, 陕西西安, 710000)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 探讨碘甘油联合咀嚼口香糖在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植患者并发口腔黏膜炎的防治效果。**方法:** 回顾性历史对照研究, 将 101 例接受自体造血干细胞的多发性骨髓瘤患者分为对照组 (37 例) 和干预组 (64 例)。移植期间, 两组患者均按照造血干细胞移植病房口腔黏膜炎护理常规进行防治。干预组在常规护理基础上加用碘甘油涂抹与规律咀嚼口香糖。**结果:** 干预组口腔黏膜炎总体发生率、重度口腔黏膜炎 (Ⅲ - Ⅳ级) 发生率、口腔黏膜炎持续时间、峰值疼痛 NRS 评分均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。同时, 干预组中性粒细胞植入时间及平均住院日显著短于对照组 (均 $P < 0.001$)。**结论:** 碘甘油联合咀嚼口香糖可以降低多发性骨髓瘤行自体造血干细胞移植患者并发口腔黏膜炎发生率与严重程度, 缩短病程、减轻疼痛, 并促进造血重建, 缩短住院时间。

关键词: 多发性骨髓瘤; 自体造血干细胞移植; 口腔黏膜炎; 碘甘油; 口香糖

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i6.931>

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 是一种常见的浆细胞恶性肿瘤, 自体造血干细胞移植 (Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation) 是其重要的巩固治疗手段^[1]。多发性骨髓瘤患者行自体造血干细胞移植可获得可观的无病生存期。但是随着预处理期大剂量马法兰的应用, 口腔黏膜炎发生率高达 90%^[2]。口腔黏膜炎可引起剧烈疼痛、吞咽困难、营养摄入障碍及继发感染, 严重影响患者生活质量, 并可能延长住院时间、增加治疗难度与成本。因此, 防治口腔黏膜炎是多发性骨髓瘤患者在自体造血干细胞移植期间的重点。近年来, 针对防治移植相关口腔黏膜炎的研究较多, 涂抹碘甘油, 收效甚微。本文旨在探究碘甘油联合咀嚼口香糖治疗方式在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植患者并发口腔黏膜炎的临床疗效。

一、资料与方法

(一) 一般资料

收集 2021 年 11 月至 2024 年 6 月于西安交通大学第一附属医院血液内科行自体造血干细胞移植的多

发性骨髓瘤并发口腔黏膜炎患者的临床资料，参照《WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准》将口腔黏膜炎进行分级。

- I 级：出现红斑及疼痛感，但对进食无影响；
- II 级：出现红斑、溃疡（有 1 个直径 >1.0cm 的溃疡），但仍可进食；
- III 级：出现溃疡（有 2 个直径 >1.0cm 的溃疡），且只能进流食；
- IV 级：出现大片溃疡，无法进食。

（二）方法

1. 常规组口腔黏膜炎护理方法：

- ①每日评估患者口腔黏膜完整度、口腔清洁度；三餐前后及睡前“鼓腮运动”含漱复方氯己定溶液，每次含漱 2–3min；
- ②马法兰输注期间冰盐水含漱口腔，具体方法：2–3min/ 次含漱，使冰水在口腔转动，口腔均匀受冷，冰水变暖后及时更换；
- ③预处理期间开始使用特立立、维生素 B12+ 亚叶酸钙（同奥）+0.9% 氯化钠溶液 500ml 含漱：“鼓腮运动”含漱，每次含漱 2–3min；
- ④出现口腔黏膜炎予短波紫外线照射口腔、局部涂抹表皮细胞生长因子。

2. 干预组口腔黏膜炎护理方法：在常规护理方法基础上增加以下治疗措施：

- ①碘甘油涂抹：每日两次均匀涂抹于口腔黏膜，尤以牙龈、颊黏膜、舌下为重点；
- ②咀嚼口香糖：于三餐后一小时咀嚼无糖口香糖，每次 5–10min，每日 3 次。

（三）疗效评定

观察口腔黏膜炎发生率及严重程度、持续时间、峰值疼痛 NRS 评分、中性粒细胞植入时间、平均住院日。

（四）统计方法

采用 SPSS26.0 软件包对数据进行统计分析，计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，用 t 检验进行组间比较；计数资料用 (%) 表示，用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

（一）基线资料比较

表 1 两组患者基线资料比较

项目	对照组（n=37）	干预组（n=64）	统计量值	P 值
性别（男 / 女）	20/17	35/29	$\chi^2=0.012$	0.913
年龄（岁）（ $\bar{x} \pm s$ ）	58.4 ± 7.2	57.1 ± 8.5	$t=0.802$	0.424
DS 分期（III 期），n（%）	28(75.7)	45(70.3)	$\chi^2=0.361$	0.548
预处理方案（含马法兰），n（%）	37(100)	64(100)	–	–

（二）口腔黏膜炎发生情况比较

干预组的 OM 总体发生率及重度 OM 发生率显著低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。具体分级分布见表 2。

表 2 两组患者口腔黏膜炎发生情况与严重程度比较 [n(%)]

组别	例数	总体发生率	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	重度 OM (III – IV 级)
对照组	37	35 (94.6)	2 (5.4)	10 (27.0)	14 (37.8)	9 (24.3)	2 (5.4)	11 (29.7)
干预组	64.	50 (78.1)	14 (21.9)	22 (34.4)	21 (32.8)	7 (10.9)	0 (0.0)	7 (10.9)
X ² 值		5.432						5.128
P 值		0.020						0.024

(三) 黏膜炎持续时间、疼痛评分及临床结局比较

与对照组比较, 干预组在 OM 持续时间、疼痛峰值、中性粒细胞植入时间及平均住院等所有次要指标上均表现出显著优势 (P<0.001)。具体分布见表 3。

表 3 两组患者黏膜炎持续时间、疼痛评分及临床结局比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	黏膜炎持续时间 (天)	峰值 NRS 疼痛评分 (分)	中性粒细胞植入时间 (天)	平均住院日 (天)
对照组	37	7.9 ± 2.4	5.8 ± 1.5	11.8 ± 1.6	23.9 ± 3.5
干预组	64	5.2 ± 1.8	3.5 ± 1.2	10.5 ± 1.3	21.3 ± 2.8
t 值		6.127	8.542	4.508	4.152
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

研究发现, 碘甘油联合咀嚼口香糖的干预组在 OM 发生率和严重程度上显著低于对照组。此外, 干预组患者的疼痛评分较低, 生活质量有所提高。这表明碘甘油联合咀嚼口香糖在预防和减轻 ASCT 患者 OM 方面具有积极的效果。

三、讨论

自体造血干细胞移植是多发性骨髓瘤的重要治疗手段, 大剂量马法兰的应用可改善多发性骨髓瘤患者无进展生存期 (PFS), 在自体造血干细胞移植过程中被广泛应用。但是大剂量马法兰的应用, 除了对于生长增殖迅速的肿瘤细胞产生杀伤力, 也会对生长速度快的正常口腔黏膜细胞带来毒性作用, 导致口腔黏膜炎的发生^[3]。由于自体造血干细胞移植期间患者恶心呕吐严重, 漱口配合度差、口腔清洁度不佳、口腔黏膜炎发生率可达 90% 以上。口腔黏膜炎是多发性骨髓瘤患者移植期间常见的并发症, 不仅影响患者进食, 还会影响睡眠、情绪, 更会导致口腔内正常菌群异常增殖。异常增殖的口腔正常菌群在减弱口腔自洁能力的同时也会产生大量的代谢产物聚集在口腔, 增加真菌、细菌的感染几率^[4]。因此对于多发性骨髓瘤患者在自体造血干细胞移植期间口腔黏膜炎的防治尤为重要。

马法兰导致口腔黏膜炎的原因如下: 马法兰可直接破坏口腔粘膜上皮细胞, 影响细胞正常代谢, 导致坏死; 马法兰还能损害粘膜上皮细胞腺体, 导致口腔环境酸碱失衡, 口腔 PH 的下降, 细菌增殖活跃、毒力增强, 导致口腔菌群失调; 同时马法兰应用后, 患者处于骨髓抑制期间, 免疫力下降, 使得口腔黏膜炎容易发生且不易痊愈^[5]。白细胞降低越严重, 口腔黏膜炎的程度越严重、持续时间越长。

2017 年安大儿童肿瘤协作组 (Pediatric Oncology Group of Ontario,POCO) 发布的《儿童化疗和骨髓移植相关性口腔和口咽黏膜炎的预防和处置指南》推荐口腔冷冻疗法、低剂量激光疗法、重组表皮细胞因子以及温和含漱四种方法^[6]。这四种处置方法在多发性骨髓瘤患者移植期间均有应用, 但温和含漱法对于患者的主观依从性要求更高。临床工作中由于患者恶心、呕吐、口腔异味感等原因导致依从性较差, 口腔

清洁往往效果不佳。本研究在碘甘油基础上联合咀嚼口香糖防治口腔黏膜炎,效果更加显著。

碘甘油是由碘、碘化钾及甘油配置而成,对细菌、真菌、病毒均有一定程度的杀灭作用^[7]。碘甘油应用于口腔黏膜炎溃疡面可减轻水肿,促进毛细血管增生,改善局部微循环,加快创面愈合^[8]。咀嚼口香糖可以促进唾液分泌,保持口腔湿润,清洁口腔环境。因此,联合应用更有助于口腔环境的清洁、加快创面的愈合。

多发性骨髓瘤患者通过自体移植可以带来生存的受益,但是自体造血干细胞移植期间,强烈的口腔黏膜炎给患者身心带来巨大的损伤。本研究发现,在常规护理的基础上,应用碘甘油联合咀嚼口香糖可以有效的防治口腔黏膜炎^[9]。综上所述,碘甘油联合咀嚼口香糖应用于多发性骨髓瘤行自体造血干细胞移植患者是具有推广意义的。

本研究为回顾性的历史对照研究:对照组可能与干预组存在系统性差异,为了尽可能避免这种影响,本研究已经在两组患者基线资料部分讨论过了;同时对照组研究的设计和 data 收集与干预组并无不同。最后,本研究的终点判定是客观、明确定义的。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Sharma S, Nemeth E, Chen YH, et al. Involvement of hepcidin in the anemia of multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(11): 3262–3267.
- [2] SUBEDI P, HUBER K, STERR C, et al. Towards unravelling biological mechanisms behind radiation-induced oral mucositis via mass spectrometry-based proteomics. Front Oncol. 2023;13:1180642.
- [3] 李杨,付丽丽,杨建堂.脂肪间充质干细胞来源外泌体改善放射性口腔黏膜炎[J].中国组织工程研究,2025,29(1):31–37.
- [4] 邓书会,安刚,邱录贵.多发性骨髓瘤的新药研发与治疗现状[J].中国肿瘤临床,2020,47(22):1135–1139.
- [5] 胡凤林,吴国琳.肿瘤治疗相关性口腔黏膜炎的发病机制和诊疗进展[J].中国肿瘤临床,2025,52(05):248–252.
- [6] The Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO). Prevention and Management of Oral and Oropharyngeal Mucositis in Children with Cancer and Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2017
- [7] LIU S, ZHAO Q, ZHENG Z, et al. Status of Treatment and Prophylaxis for Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer. Front Oncol. 2021;11:642575.
- [8] SONIS ST. Precision medicine for risk prediction of oral complications of cancer therapy-The example of oral mucositis in patients receiving radiation therapy for cancers of the head and neck. Front Oral Health. 2022;3:917860.
- [9] Cin à CS, Boulos K, Sivananthan S, et al. The effect of chewing gum on postoperative ileus: A systematic review and meta-analysis. J Surg Res. 2023;291:619–631.

基于网络药理学和分子对接探讨宣白承气汤治疗重症肺炎的作用机制

叶远航¹ 柯佳^{2,3,4,5} 罗成^{6,7,8}

(1. 彭州市第三人民医院, 四川 成都, 611931; 2. 湖北省中医院, 湖北 武汉, 430061; 3. 中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室, 湖北中医药大学附属医院, 湖北 武汉, 430061; 4. 湖北时珍实验室, 湖北 武汉, 430060; 5. 湖北中医药研究院, 湖北 武汉, 430074; 6. 成都中医药大学, 四川 成都, 610032; 7. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都, 610075; 8. 中国中医药联合研究生院, 江苏 苏州, 215105)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 宣白承气汤是治疗重症肺炎的有效药物, 但其作用机制尚不清楚。本研究通过网络药理学和分子对接揭示宣白承气汤治疗重症肺炎的作用机制。**方法:** 从中药系统药理学数据库分析平台 (TCMSP) 数据库中选取宣白承气汤的有效成分和靶点, 根据其吸收代谢特性进行筛选。重症肺炎相关治疗靶点收集自 GeneCards 数据库、TTD 数据库、DisGeNet 数据库、DrugBank 数据库和 OMIM 数据库。利用 Cytoscape 软件构建中药 - 成分 - 靶点网络图。蛋白质 - 蛋白质相互作用网络由 STRING 数据库生成。基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路的富集分析由 DAVID 数据库进行。利用分子对接技术鉴定活性化合物与靶点之间的亲和力和活性。**结果:** 在组件目标网络中有 137 个节点和 371 条边。degree 值较高的化合物是 Beta-sitosterol、l-SPD 和 Stigmasterol。在蛋白相互作用 (PPI) 网络中 degree 值较高的蛋白是 CASP3、TP53 和 PTGS2。GO 和 KEGG 结果显示, 宣白承气汤治疗重症肺炎主要涉及药物应答、外源性刺激应答、RNA 聚合酶 II 启动子转录、信号转导、缺氧应答、凋亡过程等生物学过程。信号通路主要包括 p53 信号通路、PI3K/AKT 信号通路等。分子对接结果显示, Beta-sitosterol、l-SPD 和 Stigmasterol 对 CASP3、TP53 和 PTGS2 具有较高的亲和力。**结论:** 宣白承气汤可能通过多个成分、

作者简介: 叶远航, 硕士, 主治医师, 研究方向: 从事中医药防治呼吸病的基础和临床研究。E-mail: yyh421492693@outlook.com; 罗成, 博士研究生, 医师, 从事中医药防治呼吸病与老年病的临床研究, E-mail: 1121174213@qq.com。

基金项目: 中国科协青年科技人才培育工程博士生专项计划项目; 湖北省自然科学基金 (联合基金) 资助项目 (2023AFD173); 湖北省中医药管理局中医药科研项目 (ZY2025M026); 湖北省“公共卫生青年拔尖人才培养计划”项目 (鄂卫通 [2021]74 号); 成都市卫生健康委员会 - 成都中医药大学委校院联合创新基金 (2024120973)。

多个靶点、多条信号通路发挥治疗重症肺炎的作用机制。本研究不仅为开发预防和治疗重症肺炎的天然疗法提供新的见解，还为从中药中开发潜在的活性化合物提供了一种可行的方法。

关键词：网络药理学；分子对接；宣白承气汤；重症肺炎

DOI：<https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i6.989>

重症肺炎是一种由病原体感染的呼吸道疾病，包括重症社区获得性肺炎和重症医院获得性肺炎。临床常以高热、咳嗽、咳痰、低氧血症、呼吸衰竭等为特征，具有起病急、进展快、并发症多、病死率高的特点^[1-3]。在欧洲国家，重症肺炎的住院死亡率为 30.6%–60%。一项在中国 10 个不同地区 17 家医院进行的前瞻性多中心观察研究发现，重症肺炎患者的住院死亡率大于 21%^[4]。目前重症肺炎的西医治疗主要以抗感染、机械通气等对症治疗为主，但部分患者耐药性高，疗效差。有研究表明，在常规对症治疗的基础上加入中药治疗，可大大提高重症肺炎的临床疗效^[1,2]。

在中医古籍中并未记载重症肺炎这一病名，根据其病机和临床特点，可将其归属于中医“肺炎喘嗽”、“风温”、“肺热”等范畴。宣白承气汤首载于《温病条辨》，该方由生石膏、苦杏仁、生大黄、瓜蒌皮四种中药组成，具有清肺平喘、泻热通便的功效，是上下同治、脏腑同治、肺肠同治的经方。故本研究通过网络药理学和分子对接，构建宣白承气汤中药–有效成分–靶点网络图，探讨宣白承气汤治疗重症肺炎的潜在靶点和作用机制，为宣白承气汤的基础和临床研究提供科学依据。

一、材料与方法

（一）宣白承气汤中药活性成分和作用靶点的筛选

通过中药系统药理学（TCMSP）数据库（<https://tcmsp.com>）中检索宣白承气汤中生石膏、苦杏仁、大黄、瓜蒌皮的活性成分。石膏是一种硫酸盐矿物，含有 95% 以上的水合硫酸钙和各种无机元素，不能检索。口服生物利用度（OB）和药物相似性（DL）是药物参与人体吸收、分配、代谢和排泄过程的重要评价指标^[5,6]。故以 $OB \geq 30\%$ ， $DL \geq 0.18$ 为条件进行苦杏仁、大黄、瓜蒌皮有效成分的筛选并记录。筛选记录后通过 Uniprot 数据库（<https://www.uniprot.org/>）^[7] 获得靶蛋白对应的靶基因名称并标准化。

（二）重症肺炎相关靶基因的获取与筛选

以“重症肺炎”、“重症社区获得性肺炎”、“重症医院获得性肺炎”为搜索关键词，检索 GeneCards 数据库（<https://www.genecards.org/>）^[8]、TTD 数据库（<http://db.idrblab.net/ttd/>）^[9]、OMIM 数据库（<https://www.omim.org/>）^[10]、DisGeNet 数据库（<https://www.disgenet.org/home/>）^[11]、DrugBank 数据库（<https://www.drugbank.ca/>）^[12]，获得与重症肺炎相关的基因靶点。在 GeneCards 数据库中，得分越高，表明该靶点与该疾病的相关性越强。选取相关性评分大于中位数的靶点作为重症肺炎的潜在靶点。将 5 个疾病数据库靶标合并后，删除重复值，构建重症肺炎的靶点数据库。通过韦恩图生成软件 Venny 2.1.0 获得宣白承气汤与重症肺炎交叉的关键靶点。

（三）中药–活性成分–靶点网络图的构建与拓扑分析。

利用 Cytoscape 软件（版本 3.9.1，<https://cytoscape.org/>）构建中药–活性成分–靶点网络图并进行可视化^[13]。然后，利用该软件的“拓扑分析”功能对宣白承气汤的网络图进行分析。网络中的节点代表中药、有效成分和关键靶点；这些边表示它们之间的相互作用。在网络图中，每条边的个数被定义为“degree”，连接数越多，degree 值越大，作用效果越强。

（四）蛋白相互作用（PPI）网络图的构建。

将宣白承气汤与重症肺炎交叉的关键靶点导入 STRING 数据库（<https://cn.string-db.org/>），构建 PPI 网

络模型^[14]。最小交互要求得分设置为“中等置信度 >0.4”，隐藏与网络断开的节点，其他参数保持默认值。在网络中，节点的大小代表度大小。

(五) 基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

通过 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>)^[15] 对宣白承气汤与重症肺炎交叉的关键靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析，并利用在线微生信网址 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行可视化，形成富集气泡图。GO 富集分析包括生化过程 (BP)、细胞组成 (CC 和分子功能 (MF)。以 P<0.05 为筛选标准，按照富集基因数从大到小排序，分别纳入 GO 和 KEGG 通路分析中排名前 20 位的目标。

(六) 活性成分与关键靶点的分子对接。

选择 PPI 网络图中 degree 值排名前 3 位的靶点作为受体，并选择相应的活性成分作为配体进行分子对接的相关验证。下载 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中 Beta-sitosterol、1-SPD 和 Stigmasterol 结构的 SDF 格式，导入到 ChemDraw 3D 软件 (版本 14.0) 中。使用 mm2 模块将能量最小化，得到能量最低的三维结构图，保存为 mol 2 文件。从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中检索 CASP3、TP53 和 PTGS2，获得蛋白结构，它们的 PDB id 分别为 5f19、6x8i 和 6v4f。然后，使用 PyMOL 软件 (版本 2.5) 进行可视化。MGTools 软件 (版本 1.5.7) 用于除水、加氢、电荷计算和非极性氢结合。最后，利用 PyMOL 软件和 Auto Dock Vina 软件 (版本 1.1.2) 进行分子对接工作，并对结果进行分析。

二、结果

(一) 获取宣白承气汤中药活性成分和靶点

初步从 TCMSPP 数据库中检索出符合 DL 和 OB 标准的宣白承气汤中药活性成分共 46 种，其中大黄 16 种、苦杏仁 19 种、瓜蒌皮 11 种。通过删除重复值和没有相应目标蛋白成分后，最终共获得 36 种活性成分，包括 10 种大黄、16 种苦杏仁、9 种瓜蒌皮以及 1 种瓜蒌皮和苦杏仁的重复成分 (Spinasterol)，详见表 1。

表 1 宣白承气汤中活性成分

中药	Mol ID	活性成分	OB%	DL	ID
苦杏仁	MOL005030	gondoic acid	30.7	0.2	XR1
苦杏仁	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	XR2
苦杏仁	MOL000953	CLR	37.87	0.68	XR3
苦杏仁	MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.2	XR4
苦杏仁	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	XR5
苦杏仁	MOL004908	Glabridin	53.25	0.47	XR6
苦杏仁	MOL010921	estrone	53.56	0.32	XR7
苦杏仁	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	XR8
苦杏仁	MOL000211	Mairin	55.38	0.78	XR9
苦杏仁	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	XR10
苦杏仁	MOL003410	Ziziphin_qt	66.95	0.62	XR11
苦杏仁	MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19	XR12
苦杏仁	MOL005017	Phaseol	78.77	0.58	XR13
苦杏仁	MOL007207	Machiline	79.64	0.24	XR14
苦杏仁	MOL012922	1-SPD	87.35	0.54	XR15

中药	Mol ID	活性成分	OB%	DL	ID
苦杏仁	MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67	XR16
瓜蒌皮	MOL007165	10 α -cucurbita-5,24-diene-3 β -ol	44.02	0.74	GL1
瓜蒌皮	MOL007171	5-dehydrokarounidiol	30.23	0.77	GL2
瓜蒌皮	MOL007172	7-oxo-dihydrokaro-unidiol	36.85	0.75	GL3
瓜蒌皮	MOL002881	Diosmetin	31.14	0.27	GL4
瓜蒌皮	MOL005530	Hydroxygenkwanin	36.47	0.27	GL5
瓜蒌皮	MOL007179	Linolenic acid ethyl ester	46.1	0.2	GL6
瓜蒌皮	MOL001494	Mandenol	42	0.19	GL7
瓜蒌皮	MOL006756	Schottenol	37.42	0.75	GL8
瓜蒌皮	MOL007180	vitamin-e	32.29	0.7	GL9
大黄	MOL002235	EUPATIN	50.8	0.41	DH1
大黄	MOL002259	Physciondiglucoside	41.65	0.63	DH2
大黄	MOL002268	rhein	47.07	0.28	DH3
大黄	MOL002280	Torachrysone-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	DH4
大黄	MOL002281	Toralactone	46.46	0.24	DH5
大黄	MOL002288	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.8	DH6
大黄	MOL002297	Daucosterol_qt	35.89	0.7	DH7
大黄	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	DH8
大黄	MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	DH9
大黄	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24	DH10
苦杏仁、 瓜蒌皮	MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76	A1

(二) 宣白承气汤治疗重症肺炎的潜在靶点

分别从 GeneCards、OMIN、TTD、DisGeNet、DRUGBANK 数据库中筛选出与重症肺炎相关的靶基因，以相关评分大于中位数为筛选标准，并剔除重复条目后，共检索到 2912 个重症肺炎相关靶基因。将宣白承气汤活性成分的 36 个作用靶点和重症肺炎疾病靶点相交，取交集后获得 59 个关键靶点，见图 1。

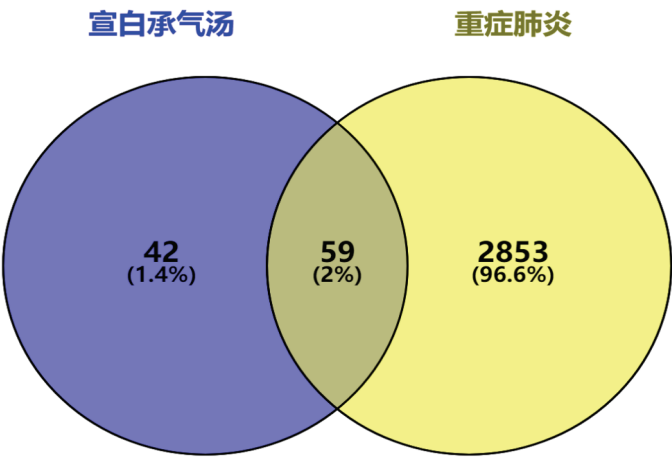


图 1 宣白承气汤中活性成分的作用靶点与疾病相关靶点的韦恩图。

（三）构建中药－活性成分－靶点网络图

中药－活性成分－靶点网络图由 46 个有效成分和 59 个关键靶点组成，见图 2。在图 2 中，三角形代表中药，圆圈代表中药活性成分，菱形代表中药活性成分对应的疾病靶点。中药－活性成分－靶点网络图有 138 个节点和 371 条边，并进行拓扑分析。degree 值排名最高的 3 种活性成分为 Beta-sitosterol、Stigmasterol 和 l-SPD，这 3 种成分被认为是宣白承气汤发挥作用的关键活性成分，见表 3。

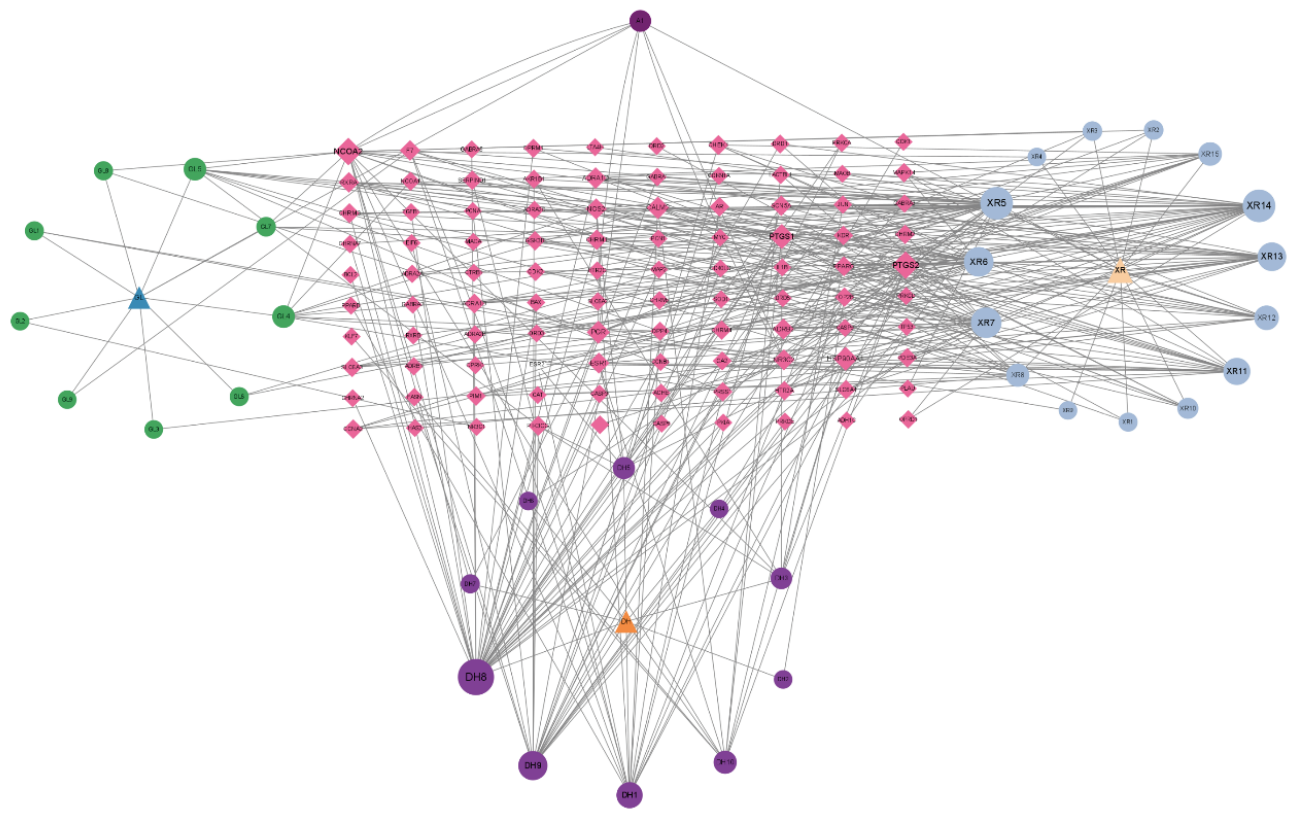


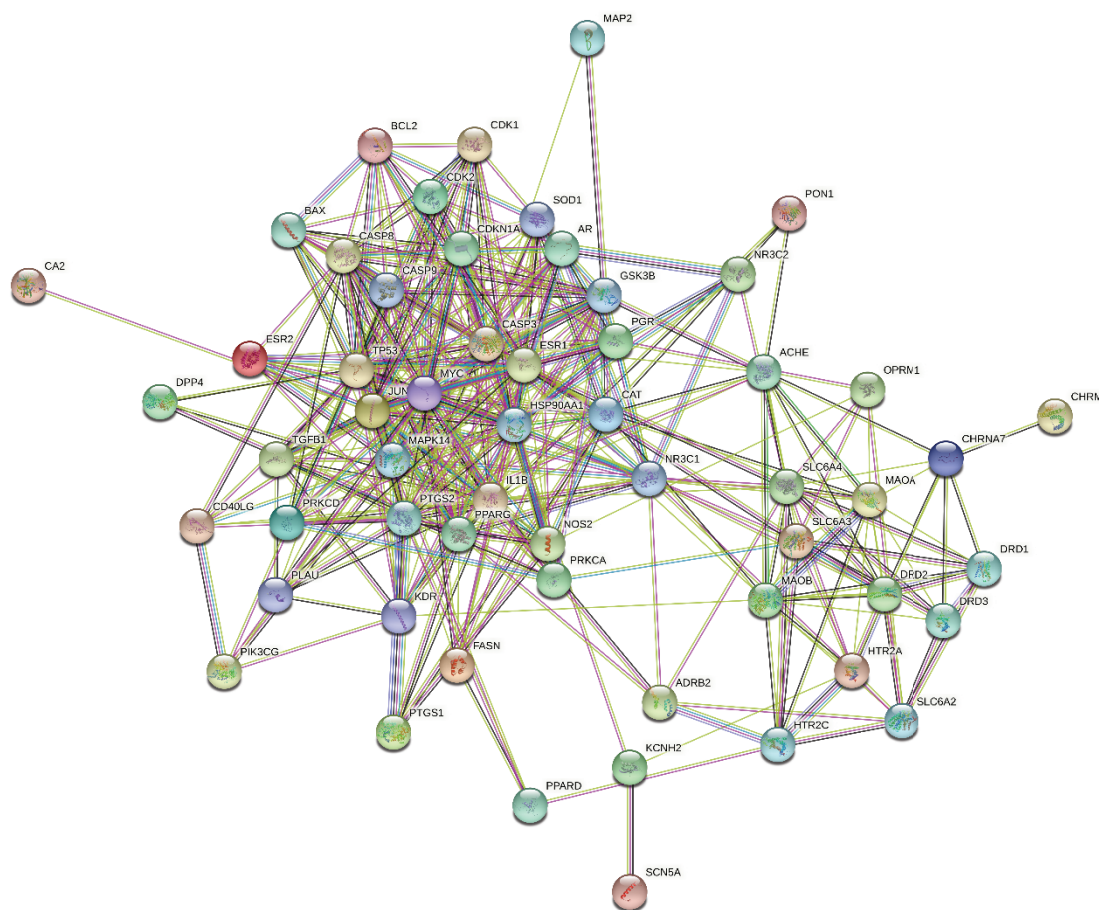
图 2 宣白承气汤治疗重症肺炎的中药－活性成分－靶点网络图

表 3 宣白承气汤主要活性成分基本信息

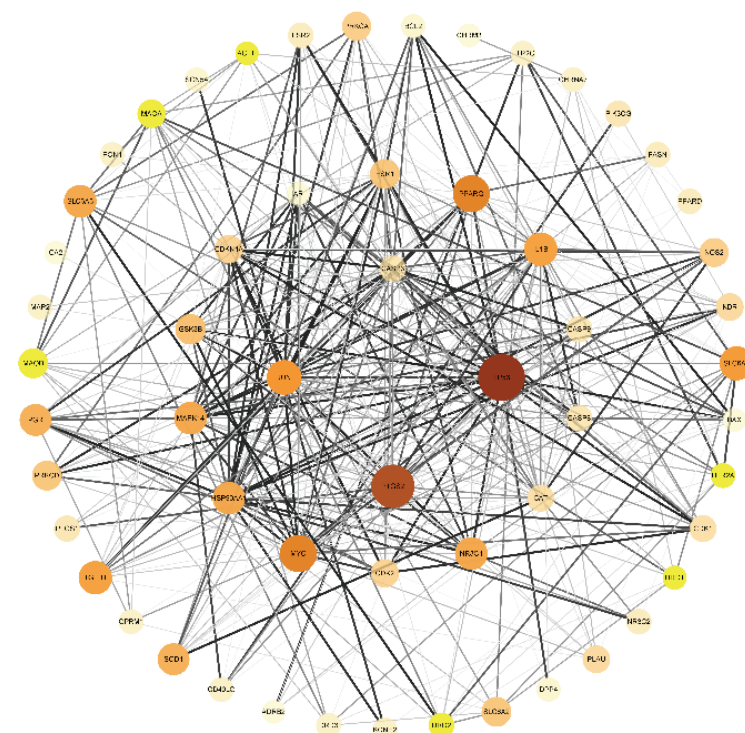
中药	Mol ID	活性成分	Degree	OB	DL
RERR	MOL000358	Beta-sitosterol	37	36.91	0.75
ASA	MOL000449	Stigmasterol	30	43.83	0.76
ASA	MOL012922	l-SPD	30	87.35	0.76

（四）构建 PPI 网络图

将 59 个关键靶点导入至 STRING 数据库，构建 PPI 网络图。在图 3(a) 中，PPI 网络共有 59 个节点和 396 条边。将 PPI 数据导入 Cytascape 3.9.1 软件中，绘制蛋白质互网络图（如图 3(b) 所示），并进行拓扑分析，根据 degree 值的中心性、中间度的中心性和接近度大于节点中位数的中心性进行筛选，PPI 网络中 degree 值排名前 10 的靶基因包括 CASP3、TP53、PTGS2，这些靶基因被认为是宣白承气汤治疗重症肺炎的核心靶点，见表 4。



(a)



(b)

图3 PPI网络。

表 4 10 PPI 网络中的核心靶点。

靶点	Degree unDir	Betweenness unDir	Closeness unDir
CASP3	33	262.2880189	0.012345679
TP53	33	126.88901	0.011494253
PTGS2	31	138.176142	0.011627907
JUN	31	200.7117153	0.011363636
IL1B	30	204.3631648	0.011904762
MYC	30	83.17030707	0.011111111
HSP90AA1	29	235.9915542	0.011111111
ESR1	29	180.2776758	0.011627907
PPARG	25	121.8912396	0.010752688
CAT	23	162.3052128	0.010989011

(五) GO 功能和 KEGG 通路富集分析

将这 59 个关键靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析，分别进行生物过程、分子功能和细胞组成前 20 项 (图 4、5、6)。GO 生物过程富集分析结果，主要涉及药物应答、外源刺激应答、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、信号转导、凋亡过程、基因表达的正调控、凋亡过程的负调控、转录的正调控、DNA 模板化、RNA 聚合酶 II 启动子转录的负调控、RNA 聚合酶 II 启动子的转录调控等。GO 分子功能富集分析结果，主要涉及蛋白结合、同蛋白结合、金属离子结合、酶结合、蛋白同二聚化活性、锌离子结合、转录因子活性、序列特异性 DNA 结合、RNA 聚合酶 II 核心启动子近端区序列特异性 DNA 结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、序列特异性 DNA 结合、序列特异性 DNA 结合等。GO 细胞成分富集分析结果，主要涉及质膜、胞质溶胶、核质、膜整体成分、线粒体、膜、质膜整体成分等。KEGG 通路分析显示，这些靶点主要与肿瘤通路、病毒感染通路、p53 信号通路、PI3K/AKT 信号通路相关，前 20 条通路如图 7 所示。

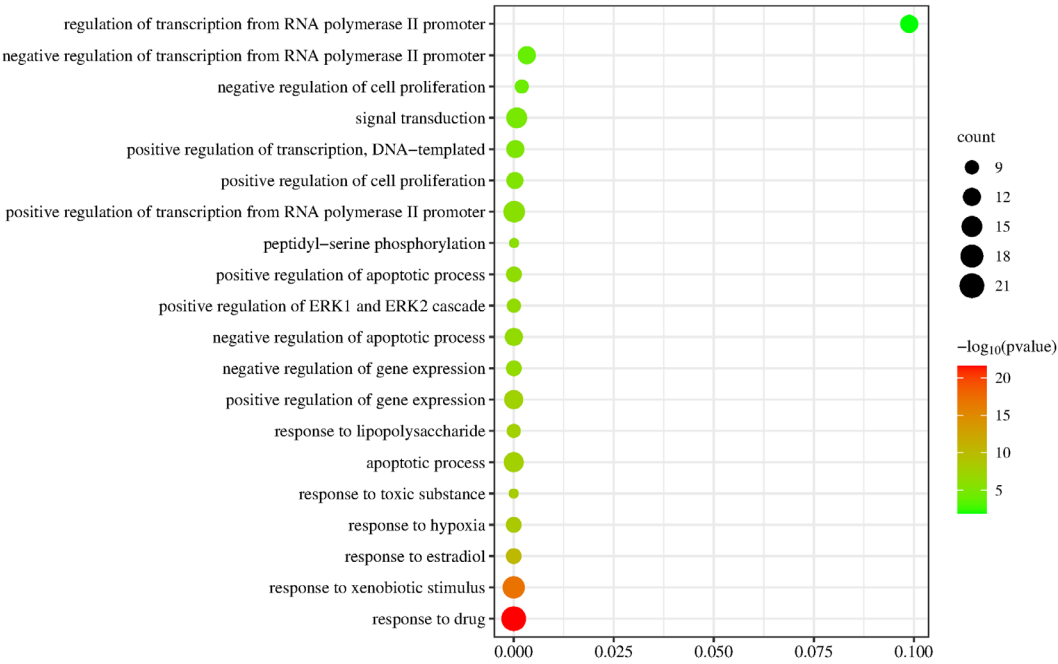


图 4 GO 生物过程排名前 20

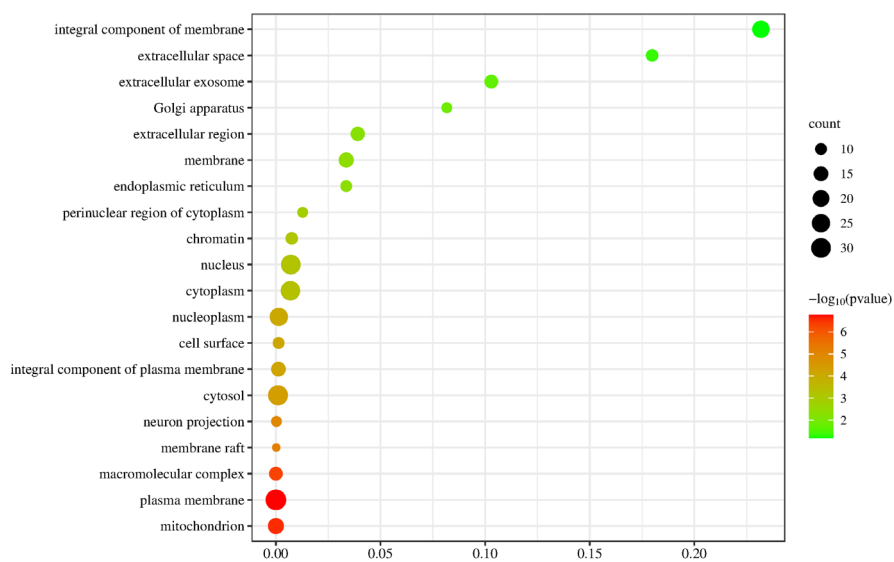


图5 GO 细胞组成排名前20



图6 分子功能排名前20

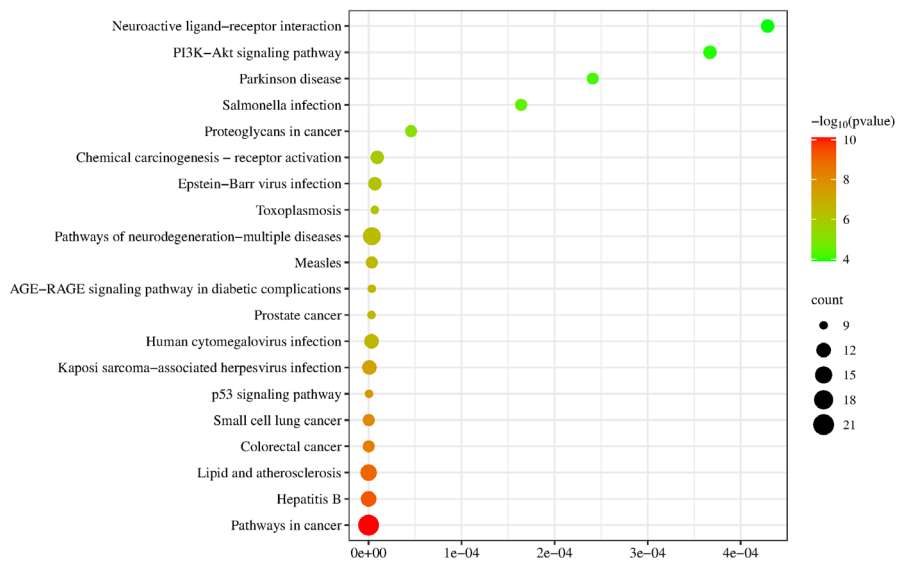


图7 KEGG 富集分析排名前20

（六）核心成分与关键靶点的分子对接

选择 PPI 网络中排名前三的靶点（CASP3、TP53、PTGS2）和中药－活性成分－靶点网络图中排名前三的活性成分（Beta-sitosterol、Stigmasterol、1-SPD）进行分子对接。分子对接表明，Beta-sitosterol、Stigmasterol 和 1-SPD 可以紧密结合 CASP3、TP53 和 PTGS2 三个靶点，分子对接得分如表 4 所示。小分子配体与蛋白质受体之间的结合能越低，它们之间的亲和力越好，结构越稳定。一般认为，当结合能小于－4.25 kcal/mol、－5.0 kcal/mol、－7.0 kcal/mol 时，表明配体与受体具有一定的、良好的或较强的结合活性。采用 PyMOL 软件进行分子对接可视化分析。CASP3、TP53、PTGS2 的三维结构如图 8(1)–8(3) 所示。我们选择了能量值最低的前三种受体蛋白和与这些受体蛋白结合的配体进行可视化（见图 9(1)–9(3)）。结果表明，CASP3 与 1-SPD、CASP3 与 Stigmasterol、TP53 与 1-SPD 的最佳对接组合，结合能分别为－7.9、－7.6 和－7.7 kcal/mol，说明受体与配体之间具有较强的结合活性。

表 4 宣白承气汤治疗重症肺炎核心靶点分子对接结果

	Beta-sitosterol	1-SPD	Stigmasterol
PTGS2	-6.9	-7.2	-6.8
TP53	-5.8	-7.7	-6.1
CASP3	-6.4	-7.9	-7.6

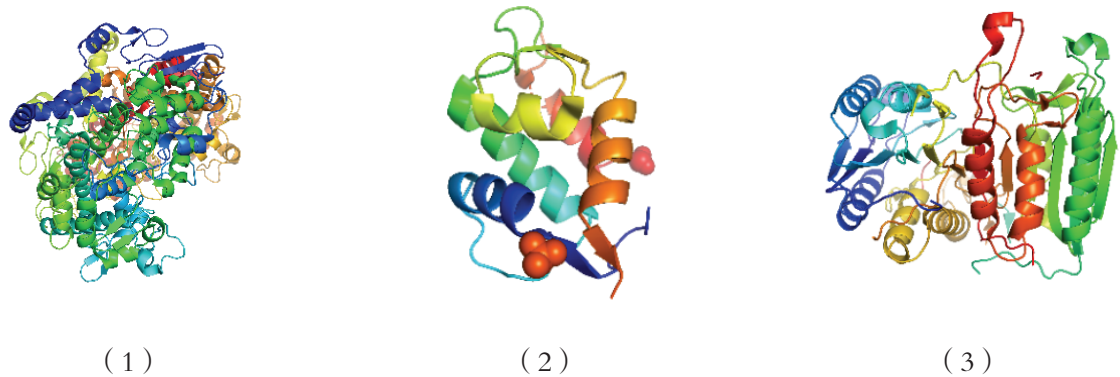


图 8 （1）PTGS2 的三维结构；（2）TP53 的三维结构；（3）CASP3 的三维结构

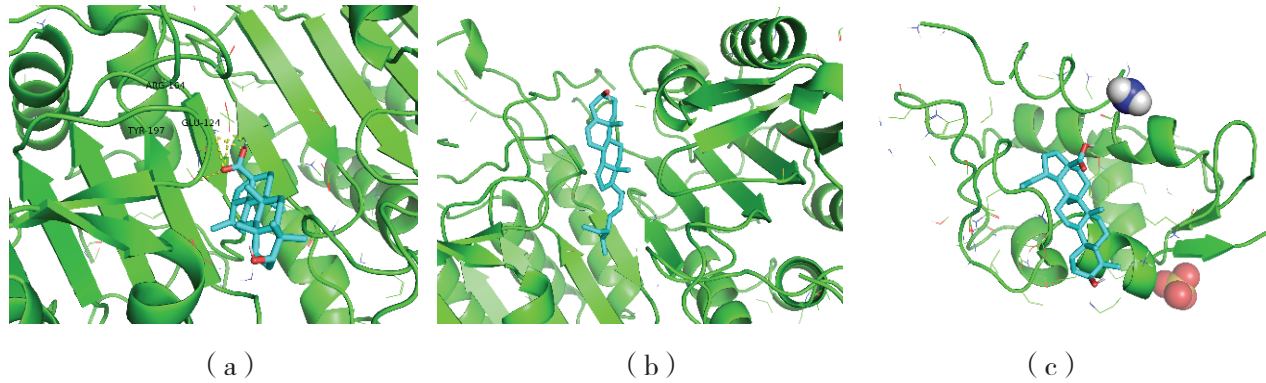


图 9 （a）CASP3 与 1-SPD 对接示意图；（b）CASP3 与 Stigmasterol 对接示意图；（c）TP53 与 1-SPD 对接示意图。

三、讨论

重症肺炎是一种常见的呼吸道危重疾病，其作用机制与多种因素有关，如基因表型、细胞凋亡、免疫失衡、炎症因子及炎症信号通路、肠道菌群紊乱等^[16, 17]。有研究报道，宣白承气汤对重症肺炎有一定疗效，但作用机制尚不明确^[18-20]。因此，本研究采用网络药理学和分子对接的方法，探讨宣白承气汤治

疗重症肺炎的作用机制。

通过 Cytoscape 软件构建中药 – 活性成分 – 靶点网络图, 筛选出 degree 值最高的前 3 个活性成分为 Beta-sitosterol、Stigmasterol 和 1-SPD, 提示这些成分可能在宣白承气汤治疗重症肺炎中发挥重要作用。Beta-sitosterol 是一种植物源性营养素, 其对结直肠癌和肺癌的抗癌作用已被广泛研究, 还能干扰多种细胞信号通路, 包括凋亡、增殖、抗炎、抗氧化等, 无明显毒性^[21]。1-SPD 是四氢原小檗碱同源物中的化合物, 对精神疾病具有改善作用, 已被证明可抑制乳腺癌肺转移^[22]。Stigmasterol 是一种不饱和植物甾醇, 属于四环三萜类化合物。研究表明, 它可触发多种肿瘤细胞内信号通路, 具有抗癌、抗炎、调节免疫、抗菌、抗氧化、神经保护等药理作用^[23]。据报道, Stigmasterol 通过调控 PI3K/Akt 信号通路和线粒体活性氧的产生触发肿瘤细胞凋亡, 其抗增殖活性主要依赖于对细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶的调控^[24]。

PPI 网络分析结果显示, 宣白承气汤对重症肺炎的治疗主要通过 CASP3、TP53、PTGS2 等关键靶点。PTGS2 被炎症细胞 (如巨噬细胞、单核细胞和前列腺素) 激活和表达, 受多种促炎因子调节, 是一种参与炎症介质或前列腺素生成的结构酶。PTGS2 在感染性疾病中可评价炎症细胞, 抑制炎症反应^[25]。研究表明, 激活 PI3K/AKT 信号通路会增加 PTGS2 mRNA 的表达, PTGS2 转录的增加会抑制铁死亡的发生, 从而减轻肺损伤。由此推测, 宣白承气汤可通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 提高 PTGS2 的表达水平, 达到抗炎、减轻肺损伤的目的。Caspase 3 是半胱氨酸 – 天冬氨酸蛋白酶家族的一员, 在细胞凋亡过程中发挥激活蛋白水解的作用^[26]。越来越多的证据表明, Caspase-3 在正常和恶性细胞和组织的生长和稳态中也起着关键作用^[27, 28]。研究表明, 抑制 Caspase-3 表达可预防肺巨噬细胞死亡和肺部炎症损伤^[29]。TP53 是一种基因毒性应激后稳定的转录因子, 可诱导与细胞周期阻滞、细胞凋亡和代谢相关的基因转录, 从而发挥肿瘤抑制作用。p53 是一种转录因子, 是 TP53 基因中研究最多的分子之一。它控制着许多受调控的基因, 外源性 TP53 基因的引入将波及到各种细胞通路, 一旦外源性 p53 表达, 预计将恢复感染细胞的凋亡, 并驱动 IFN-1 和其他一些参与入侵病原体的先天和适应性免疫反应的基因的产生^[30-32]。因此推测宣白承气汤可能通过作用于 TP53 靶点, 调控 p53 信号通路, 上调 p53 表达水平, 抑制细胞凋亡, 提高机体免疫力来治疗重症肺炎。

通过分析 GO 功能及 KEGG 通路富集情况, 探讨宣白承气汤治疗重症肺炎的作用机制。KEGG 分析结果涉及癌症相关信号通路, 如癌症、小细胞肺癌、结直肠癌的信号通路, 以及病毒感染相关信号通路, 如卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染和 EB 病毒感染。推测 CASP3、TP53、PTGS2 等靶点分别共同参与癌症、病毒感染和重症肺炎的相关信号通路, 在发病机制上有一定的相似性, 如抑制细胞增殖和迁移, 抑制细胞凋亡, 抑制炎症反应, 抗病毒等。由于肿瘤信号通路包括小细胞肺癌和结直肠癌, 结合基础实验, 宣白承气汤具有同时治疗肺和肠的作用^[33], 推测 CASP3、TP53 和 PTGS2 具有双向调节“肺 – 肠”轴的功能。通过调节肺部菌群和肠道菌群来治疗重症肺炎还需要进一步的实验验证。在剔除外不相关信号通路后, 我们发现宣白承气汤治疗重症肺炎也与 p53 信号通路和 PI3K/AKT 信号通路有关。此外, GO 功能分析表明, 宣白承气汤治疗重症肺炎主要涉及药物应答、外源刺激应答、RNA 聚合酶 II 启动子转录正调控、信号转导、凋亡过程、基因表达正调控、凋亡过程负调控、转录正调控、DNA 模板化、RNA 聚合酶 II 启动子转录的负调控和 RNA 聚合酶 II 启动子转录的调控, 提示宣白承气汤可能在重症肺炎的炎症反应、细胞凋亡、免疫反应等病理过程中发挥重要作用。

四、结论

本研究通过网络药理学和分子对接发现, 宣白承气汤通过 CASP3、TP53、PTGS2 等关键靶基因调控炎症反应, 抑制细胞凋亡, 激活免疫应答, 从而治疗重症肺炎。本研究不仅为开发预防和治疗重症肺炎

的天然疗法提供了新的见解，还为从中药中发现潜在的活性化合物提供了一种可行的方法。但本研究存在一定的局限性，且受数据库的影响。此外，本研究确定的作用机制还需要通过实验研究进一步分析和验证。我们将进一步利用分子生物学方法研究宣白承气汤治疗重症肺炎的作用及分子机制，并开展随机临床试验，确定宣白承气汤治疗重症肺炎的有效性。

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 罗成, 叶远航, 盛国光, 等. 中医药治疗重症肺炎的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2023, 32(5): 929–932.
- [2] 罗成, 叶远航, 郑岚, 等. 中医药基于“肺 – 肠”轴调节肠道菌群治疗重症肺炎机制的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(6): 33–36.
- [3] Lenz H, Norby G O, Dahl V, et al. Five-year mortality in patients treated for severe community-acquired pneumonia – a retrospective study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(4): 418–426.
- [4] Qu J, Zhang J, Chen Y, et al. Aetiology of severe community acquired pneumonia in adults identified by combined detection methods: a multi-centre prospective study in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 556–566.
- [5] Yang R, Yang H, Wei J, et al. Mechanisms Underlying the Effects of Lianhua Qingwen on Sepsis-Induced Acute Lung Injury: A Network Pharmacology Approach[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 717652.
- [6] 罗成, 叶远航, 姜成, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨宣白承气汤治疗急性肺损伤的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4329–4337.
- [7] UniProt: a worldwide hub of protein knowledge[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D506–D515.
- [8] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54: 1–30.
- [9] Zhou Y, Zhang Y, Lian X, et al. Therapeutic target database update 2022: facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(D1): D1398–D1407.
- [10] Amberger J S, Bocchini C A, Scott A F, et al. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype–gene relationships[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D1038–D1043.
- [11] Pinero J, Ramirez-Anguita J M, Sauch-Pitarch J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(D1): D845–D855.
- [12] Wishart D S, Feunang Y D, Guo A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1): D1074–D1082.
- [13] Otasek D, Morris J H, Boucas J, et al. Cytoscape Automation: empowering workflow-based network analysis[J]. Genome Biol, 2019, 20(1): 185.
- [14] Szklarczyk D, Gable A L, Nastou K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D605–D612.
- [15] Sherman B T, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional

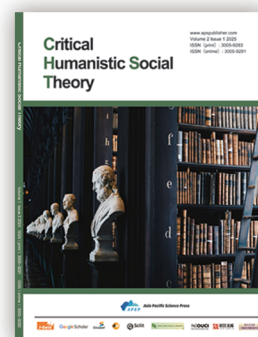
- annotation of gene lists (2021 update)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W216–W221.
- [16] 罗成, 宁博, 张馨月, 等. 重症肺炎与信号通路的关系及中药调控进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(8): 294–302.
- [17] Zhang D, Li S, Wang N, et al. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 301.
- [18] 王知兵, 于克静, 刘倩倩, 等. 加味宣白承气汤辅助治疗重症创伤呼吸机相关性肺炎痰热壅肺证患者 30 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(03): 269–274.
- [19] 何金波, 毛峥嵘, 宋鹏阳. 加味宣白承气汤治疗重症肺炎合并急性胃肠损伤的临床研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(02): 103–108.
- [20] 俞荣明, 胡爱浩. 宣白承气汤治疗对重症肺炎患者 CRP、TNF- α 、IgG、IL-6 及中医证候积分的影响 [J]. *四川中医*, 2021, 39(11): 96–99.
- [21] Khan Z, Nath N, Rauf A, et al. Multifunctional roles and pharmacological potential of beta-sitosterol: Emerging evidence toward clinical applications[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110117.
- [22] Yang L, Yao Y, Yong L, et al. Dopamine D(1) receptor agonists inhibit lung metastasis of breast cancer reducing cancer stemness[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 172499.
- [23] Bakrim S, Benkhaira N, Bourais I, et al. Health Benefits and Pharmacological Properties of Stigmasterol[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10).
- [24] Zhang X, Wang J, Zhu L, et al. Advances in Stigmasterol on its anti-tumor effect and mechanism of action[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1101289.
- [25] Safdarpour S, Eftekhari Z, Eidi A, et al. Encapsulated saponin by ferritin nanoparticles attenuates the murine pneumococcal pneumonia[J]. *Microb Pathog*, 2022, 172: 105731.
- [26] Eskandari E, Eaves C J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis[J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(6).
- [27] Kuo W T, Shen L, Zuo L, et al. Inflammation-induced Occludin Downregulation Limits Epithelial Apoptosis by Suppressing Caspase-3 Expression[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1323–1337.
- [28] Komatsu R, Okazaki T, Ebihara S, et al. Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(4): 643–653.
- [29] Gou X, Xu W, Liu Y, et al. IL-6 Prevents Lung Macrophage Death and Lung Inflammation Injury by Inhibiting GSDME- and GSDMD-Mediated Pyroptosis during Pneumococcal Pneumosepsis[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e204921.
- [30] Munoz-Fontela C, Mandinova A, Aaronson S A, et al. Emerging roles of p53 and other tumour-suppressor genes in immune regulation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(12): 741–750.
- [31] Levine A J. P53 and The Immune Response: 40 Years of Exploration—A Plan for the Future[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2).
- [32] Harford J B, Kim S S, Pirollo K F, et al. TP53 Gene Therapy as a Potential Treatment for Patients with COVID-19[J]. *Viruses*, 2022, 14(4).
- [33] Mu S, Zhang J, Du S, et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of Xuanbai Chengqi decoction in septic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113534.

期刊简介

Asia Pacific Economic and Management Review（亚太经济与管理评论）是一本国际化的、同行评审的开放获取期刊，双月刊（英文）。专注于企业行为和金融行为的理论与应用研究。该期刊旨在推动商业经济学和管理领域的研究，主要涵盖但不限于以下领域：会计与财务管理、经济学、人力资源管理与组织行为、信息管理、国际商务、战略与创新、管理科学与运营管理、市场营销与零售、绿色金融。



Critical Humanistic Social Theory（人文社会理论批判）是一本发表使用定量或定性研究方法进行社会科学研究的论文的期刊，季刊（英文）。期刊鼓励学者从批判性视角探索社会科学理论，并专注于跨学科研究，解决传统学科之间的交叉问题。主要涵盖但不限于以下领域：哲学与伦理学、社会科学、文化与艺术、政治经济学、传播学。



Journal of Educational Theory and Practice（教育理论与实践杂志）是一本国际性、同行评审、开放获取的期刊，季刊（英文），旨在促进对当代教育的评价性、综合性、理论性和方法论研究。主要涵盖但不限于以下领域：教育基本理论、学前教育、中等教育、高等教育、道德教育、教育管理、课程与教学论、教育技术与创新、特殊教育等。



Journal of Advances in Engineering and Technology（工程技术进展）是一本国际化的、同行评审的、开放获取的期刊，季刊（英文），发表电子研究与应用领域的原创文章、综述、简讯、案例研究和来信。主要涵盖但不限于以下领域：土木工程、机械工程、电气工程、化学工程、航空航天工程、计算机科学和工程、材料科学与工程、生物医学工程、机器人和自动化。



Advances in Management and Intelligent Technologies（管理与智能技术进展）是一本国际性、同行评审、开放获取的学术期刊，双月刊（英文），由福建中电海峡智能装备研究院主办，亚太科学出版社出版与发行。专注于管理和智能技术领域的最新研究，旨在推进管理、技术创新和智能发展的理论和应用研究。主要涵盖但不限于以下领域：商业管理和创新、管理决策与智能技术、计算机科学和技术、数据科学与信息工程、智能环境技术、可持续发展与生态工程、智能系统和自动化、智能感知与控制。



Asia Pacific Journal of Clinical Medical Research（亚太临床医学研究杂志）是一本国际化的、同行评审的开放获取期刊，双月刊（英文），致力于推动多学科领域的临床医学研究。主要涵盖但不限于以下领域：临床实践与患者护理、医学研究与证据、医学伦理与决策、临床试验与干预、医疗保健管理、公共卫生与预防、医学教育与技术、特殊领域与罕见病等。



《**亚太教育研究**》是一本面向教育理论与实践领域的国际化、同行评审、开放获取学术期刊，双月刊（中文），致力于刊载教育改革、教学方法、教育公平与教育政策等方面的高水平研究成果。期刊关注亚太地区教育发展的现实需求与制度变革，倡导理论探索与实践经验并重，鼓励多元文化、比较教育与跨学科视角下的原创研究，旨在为推动区域教育创新与政策优化提供学术支撑。主要涵盖但不限于以下领域：教育理论与教育哲学、教学设计与教学方法研究、教师教育与专业发展、教育评估与课程改革、教育技术与数字学习、教育政策与制度研究、比较教育与国际教育合作、终身教育与成人教育、亚太地区教育改革实践。



《**亚太经济与社会发展研究**》是一本面向国内外学术界公开发行的国际化、同行评审、开放获取期刊，双月刊（中文），致力于刊载经济与社会发展领域具有理论深度与实践价值的原创研究成果。期刊聚焦亚太地区的经济行为、社会结构变迁、政策创新与区域协调发展等议题，鼓励采用交叉学科视角，推动经济学、社会学、管理学及相关学科的融合研究旨在为区域协调发展与社会进步提供理论支撑与实践参考。主要涵盖但不限于以下领域：宏观经济政策、企业行为、社会治理、公共服务、城乡发展与社会公平等领域等。

