

DOI: 10.16210/j.cnki.1007-7561.2022.03.014

李睿, 杨帆. 基于 Meta 分析桥接网络药理学小青龙汤治疗 AECOPD 疗效及作用机制[J]. 粮油食品科技, 2022, 30(3): 119-136.

LI R, YANG F. The efficacy and mechanism of Xiaoqinglong Decoction in the treatment of AECOPD based on meta-analysis and bridging network pharmacology[J]. Science and Technology of Cereals, Oils and Foods, 2022, 30(3): 119-136.

基于 Meta 分析桥接网络药理学 小青龙汤治疗 AECOPD 疗效及 作用机制

李睿, 杨帆

(成都医学院第一附属医院 呼吸与危重症医学科,
老年呼吸病四川省高等学校重点实验室, 四川 成都 610500)

摘要: 基于 Meta 分析和网络药理学, 综合评价小青龙汤联合常规西医治疗慢阻肺急性加重期 (AECOPD) 的疗效, 初步探讨其潜在作用机制。通过检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wangfang)、维普 (VIP)、PubMed、Cochrane Library、Web of Science 等数据库, 收集小青龙汤联合常规西医治疗 AECOPD 的随机对照试验, 根据纳入和排除标准对所有文献进行筛选, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析; 随后通过 TCMS 数据库检索筛选小青龙汤活性成分及其对应靶点, 绘制小青龙汤-化合物-靶基因网络, 筛选关键化合物, 在 TTD 数据库、GeneCards 数据库、OMIM 数据库、DrugBank 数据库检索与 COPD 有关的靶点基因, 然后利用 Excel 筛选化学成分靶点与疾病靶点的交集靶点, 绘制韦恩图, 将交集靶点导入 String 数据库构建 PPI 网络, 将小青龙汤活性成分靶点与 COPD 共同靶点导入 David 6.8 数据库进行基因本体论 (GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析, 取前 20 条 KEGG 通路绘制潜在靶点-通路网络图。利用生物信息学技术进行分析, 初步探讨其作用机制。Meta 分析共纳入文献 34 篇, 2 948 例患者, 结果显示小青龙汤联合常规西医治疗在总有效率、肺功能、动脉血气分析、中医证候总积分与中医症状体征评分、主要症状缓解时间、炎症因子水平等指标上均优于单用常规西医治疗。网络药理学共得到 157 种成分、150 个共有靶点与 130 条相关通路, 主要涉及 HIF-1 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、PI3K-Akt 信号通路、Toll 样受体信号通路等, 涉及到氧化反应、炎症反应等主要生物过程。得出小青龙汤联合常规西医治疗在临床疗效上优于单用常规西医治疗方案, 其潜在作用机制可能是通过抗炎、抗氧化应激过程来达到治疗 AECOPD 的目的。

关键词: 小青龙汤; 慢阻肺急性加重期 (AECOPD); Meta 分析; 网络药理学; 疗效; 作用机制

中图分类号: R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-7561(2022)03-0119-18

网络首发时间: 2022-05-05 09:25:40

网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3863.TS.20220429.1357.008.html>

收稿日期: 2022-01-07

基金项目: 中西医结合慢病管理在肺康复中的应用研究及疗效评价 (CYFY2018GLPHX07)

Supported by: Application of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Chronic Disease Management in Pulmonary Rehabilitation: A Study and Evaluation of its Efficacy (No. CYFY2018GLPHX07)

作者简介: 李睿, 男, 1996 年出生, 在读硕士生, 研究方向为呼吸系统疾病。E-mail: 102564786@qq.com.

The Efficacy and Mechanism of Xiaoqinglong Decoction in the Treatment of AECOPD based on Meta-analysis and Bridging Network Pharmacology

LI Rui, YANG Fan

(Key Laboratory of geriatric respiratory diseases Sichuan higher school, Department of respiratory and critical care medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

Abstract: This study comprehensively evaluates the efficacy of Xiaoqinglong decoction combined with conventional treatment in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) based on Meta-analysis and network pharmacology, and preliminarily explores its potential action mechanism. Xiaoqinglong decoction combined with conventional treatment of randomized controlled trials for the treatment of AECOPD were collected by searching databases such as CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Cochrane Library and Web of Science; All literatures were screened based on inclusion and exclusion criteria and RevMan 5.4 software was used for Meta-analysis. The following steps were performed: The active components and their corresponding targets of Xiaoqinglong Decoction were searched and screened through tcmsp database; the Xiaoqinglong decoction compound target gene network was drawn; the key compounds were screened; the target genes related to COPD were searched in TTD database, genecards database, OMIM database and drugbank database; the intersection targets of chemical component targets and disease targets were screened by Excel, and the Wayne diagram was drawn; the intersection targets were imported into the string database to construct the PPI network and then the active ingredient targets of Xiaoqinglong decoction and the common targets of COPD were imported into the David 6.8 database for gene ontology (go) analysis and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analysis. The first 20 KEGG pathways were taken to draw the potential target pathway network diagram. Bioinformatics technology was used to analyze and preliminarily explore its mechanism. Meta-analysis included 34 articles and 2 948 patients totally. The results showed that Xiaoqinglong decoction combined with conventional treatment is superior to conventional treatment alone in terms of total effective rate, pulmonary function, arterial blood gas analysis, total score of TCM symptoms and signs, remission time of main symptoms and level of inflammatory factors. Network pharmacology has 157 components, 150 common targets and 130 related pathways, mainly involving HIF-1 signaling pathway, tumor necrosis factor signaling pathway, PI3K Akt signaling pathway, toll like receptor signaling pathway and other pathways, as well as major biological processes such as oxidation reaction and inflammatory reaction. Xiaoqinglong decoction combined with conventional western medicine is superior to conventional western medicine alone in clinical efficacy. Its potential mechanism may be to achieve the purpose of treating AECOPD through the process of anti-inflammatory and antioxidant stress.

Key words: Xiaoqinglong decoction; AECOPD; meta-analysis; network pharmacology; efficacy; action mechanism

慢性阻塞性肺病 (COPD) 是一种常见的、可预防的、以及可治疗的疾病, 其特征是持续的呼吸道症状和气流限制, 这是由于气道和/或肺泡异常, 通常由大量接触有害颗粒或气体引起, 并受包括肺发育异常在内的宿主因素影响^[1]。近年来, 由于人口老龄化、吸烟人数增加、空气污染等高危因素, 慢阻肺的患病率和病死率居高不下, 因

肺功能随着疾病的发展产生进行性减退, 严重影响患者的劳动力和生活质量, 使得目前控制慢阻肺疾病进展, 减少急性加重风险将面临着巨大的困难和挑战, 同时 COPD 是世界范围内发病率和死亡率的主要原因, 可能会导致经济和社会负担严重且不断加重^[2-3]。

慢性阻塞性肺疾病的发病机制主要包括以下

几个方面：一是炎症机制，气道、肺实质和肺血管的慢性炎症是慢阻肺的特征性改变，中心粒细胞活化聚集过程可释放中性粒细胞弹性蛋白酶等多种生物活性物质，引起慢性黏液高分泌状态并可破坏肺实质^[4]；二是蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制，蛋白酶可损伤、破坏肺组织，抗蛋白酶可抑制弹性蛋白酶等多种蛋白酶，其中 $\alpha 1$ -抗蛋白酶是活性最强的一种。因此，蛋白酶增多或抗蛋白酶不足将会导致肺组织结构的破坏^[5]；三是氧化应激机制，一氧化氮、超氧阴离子、次氯酸等氧化物可直接破坏蛋白质、脂质、核酸等，导致肺组织功能障碍或细胞坏死，还可引起蛋白酶-抗蛋白酶失衡以及促进炎症反应^[6]。除此之外，自主神经功能失调、营养不良、气温变化等都可参与慢阻肺的发生与进展。

AECOPD的典型症状包括呼吸困难加重、咳嗽、痰量增加和痰化脓，而急性感染是慢阻肺急性加重的主要原因^[7]。临床上常规西医治疗除了抗感染治疗，还包括止咳、化痰、吸氧等对症治疗，但常规西医治疗并不理想，许多临床指南推荐COPD的药物治疗，急性加重仍然频繁发生。而中医学以辨证施治为指导原则，吸收西医之长，结合现代药理、病理研究，将药方完善，可发挥减毒增效（降低西药的副作用，提高疗效）的作用，因此中西医结合治疗成为了一种新的治疗理念，旨在二者互补，发挥更好的疗效^[8]。

慢阻肺属于中医学的“肺胀”“喘证”或“喘病”等范畴，《灵枢·胀论》曰：“肺胀者，虚满而喘咳”^[9]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期病机属本虚复感外邪，外邪犯肺，肺失宣肃，痰浊内蕴，属邪盛阶段。治疗以急则治其标为原则，治以蠲饮化痰、止咳平喘。经方治疗COPD疗效显著，尤以小青龙汤为著^[10]。“伤寒表不解，心下有水气，干呕发热而咳，或渴、或利、或噎、或小便不利，少腹满，或喘者，小青龙汤主之。”其最早出自于中医经典古籍《伤寒论》与《金匱要略》，小青龙汤是由麻黄、桂枝、白芍、细辛、干姜、甘草、半夏、五味子组成的复方。临床上常常使用小青龙汤联合常规西医治疗慢性阻塞性肺疾病，从而缓解症状、提高生命质量、改善肺功能，减少急性加重的风险与次数^[11]。近年来有

较多的临床研究报道了小青龙汤联合常规西医治疗AECOPD可提高临床疗效的案例，属于小青龙汤的新应用拓展。为了更客观地评价小青龙汤联合常规西医治疗AECOPD的疗效，本研究以Meta分析桥接网络药理学为基础，综合评价小青龙汤联合常规西医治疗AECOPD的疗效，并初步探讨其潜在作用机制，为其临床应用提供循证医学证据及参考，也为后续研究提供基础。

1 资料与方法

1.1 Meta分析方法

1.1.1 文献检索策略

利用计算机检索中国知网（CNKI，<https://www.cnki.net/>）、万方期刊数据库（Wanfang，<http://www.wanfangdata.com.cn/>）、维普资讯中文期刊服务平台（VIP，<http://www.cqvip.com/>）、PubMed（<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>）、Cochrane Library（<https://www.cochranelibrary.com/>）以及Web of Science，时间限定为建库至2021年11月28日，采用主题词与自由词相结合的检索策略，中文检索式为“小青龙汤”和“慢性阻塞性肺疾病”或“慢阻肺”或“慢阻肺急性加重期”或“COPD”或“AECOPD”；英文检索式“Xiaoqinglong decoction”AND“COPD”OR“Chronic Obstructive Pulmonary Diseases”OR“AECOPD”。

1.1.2 文献纳入标准

（1）研究类型：随机对照试验（RCT）。（2）研究对象：所有患者符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021年修订版）》^[12]《中医内科常见病治疗指南-西医疾病部分》^[13]或《中药新药临床研究指导原则》^[14]的患者，无论性别、年龄或种族。（3）干预措施：对照组为常规西医治疗方案（包括持续低流量吸氧、抗感染、解痉平喘、化痰、维持水、电解质、酸碱平衡、营养支持等），实验组为小青龙汤联合常规西医治疗方案。（4）结局指标：①总有效率，参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]标准；②肺功能，包括用力肺活量（FVC）、第一秒用力呼气容积（FEV1）、第一秒用力呼气量占所有呼气量的比例（FEV1/FVC）；③动脉血气分析，包括动脉血二氧化碳分压（PaCO₂）、动脉血氧分压（PaO₂）；

④中医症候总评分与中医症状体征积分,包括咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音;⑤临床症状缓解时间,包括咳嗽、咳痰、喘息、乏力缓解时间;⑥炎症因子,包括降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、IL-4、IL-6、IL-8和TNF- α ;⑦不良反应,包括发热、头晕、恶心呕吐、皮疹、腹部不适、失眠、便秘。

临床疗效的评价标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]中的疗效标准进行评估:临床控制为咳痰喘、肺部听诊均恢复至发作前水平,肺功能、实验室等客观指标恢复正常;显效为咳痰喘、肺部听诊均明显减轻,但尚不能恢复至发作前水平,肺功能、实验室等客观指标明显改善;有效为咳痰喘、肺部听诊以及肺功能、实验室等客观指标均有所改善,但不能达到显效标准;无效为咳痰喘、肺部听诊无改善,肺功能、实验室等客观指标水平无变化甚至加重。总有效率=(临床控制+显效+有效)总数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.3 文献排除标准

(1)非RCT;(2)病例系列、综述、观察研究、动物研究、药理实验;(3)存在混杂因素(治疗组与对照组均采用中药、与其他中医疗法相结合等);(4)论文重复发表或实验数据无法获取;(5)治疗疗程 <7 天;(6)合并严重心、肾、循环系统功能障碍等。

1.1.4 数据提取与质量评价

根据文献检索策略进行检索后,按照纳入标准与排除标准筛选文献,对符合条件的文献,由2名研究员独立提取其基线信息,包括题目、作者、年份、平均年龄、干预措施、疗程、结局指标等,含有争议的部分经商讨后由第3名研究员裁定后取舍。评价工具选用Cochrane协作网提供的风险偏倚工具,评价结果分为低风险(low risk)、高风险(high risk)、不清楚风险(unclear risk)3个等级。

1.1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4进行Meta分析。二分类变量与连续性变量分别采用相对危险度(RR)和均数差(MD)及95%置信区间(CI)表示。采用 X^2 检验进行异质性检验,如果 $P \geq 0.1$ 和 $I^2 < 50\%$ 时,说明纳入的文献没有异质性,则采用固定效

应模型进行meta分析;如果 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,则采用随机效应模型进行meta分析。

1.2 网络药理学方法

1.2.1 小青龙汤化学成分筛选

在中药系统药理数据库和分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/TCMSP.php>)里逐一搜索小青龙汤所包含的8味中药:麻黄、桂枝、白芍、细辛、干姜、甘草、半夏、北五味子,并获取每一种药物的分子信息,然后基于药代动力学参数:吸收、分布、代谢、排泄(absorption、distribution、metabolism、excretion, ADME)进行筛选,以化合物的口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,化合物的类药性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件,可获得小青龙汤的主要活性成分。

1.2.2 小青龙汤活性成分潜在靶点收集

将上述筛选出的活性成分,在TCMSP数据库中获取该成分的靶蛋白名(target name),利用靶蛋白名在Uniport数据库(<https://www.uniprot.org/>)中,使用Uniport KB检索功能,获取Gene Symbol并进行基因标准化,并得到小青龙汤有效成分的基因靶点。

1.2.3 COPD相关靶点收集及小青龙汤治疗COPD靶点预测

以“Chronic obstructive pulmonary disease”为检索词,利用TTD数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)、Genecards数据库(<https://www.Genecards.org/>)、OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)、DrugBank数据库(<https://drugbank.com/>)检索与COPD有关的靶点基因,并将靶点基因导入Uniport数据库(<http://www.Uniprot.org/>)进行基因标准化,可得到COPD相关靶点。将上述小青龙汤的预测靶点与COPD的预测靶点取交集,得到小青龙汤与COPD的共同作用靶点,即为小青龙汤治疗COPD的潜在作用靶点。将小青龙汤药物组成、活性成分以及共同作用靶点导入Cytoscape3.7.2软件中,构建小青龙汤-成分-靶点网络图。

1.2.4 靶蛋白相互作用(PPI)网络图构建

将小青龙汤和疾病的共同作用靶点导入STRING数据库(<https://string-db.org/>)构建PPI网络,将物种设置为“Homo sapiens”,将生物种

类设定为“homo sapiens”，最小相互作用阈值设定为“high confidence (0.400)”，其余设置均为默认，获取 PPI 网络，并利用“Analyze Network”功能对 PPI 网络进行拓扑学分析，以度 (degree) 值为参考，以确定 PPI 网络中的关键靶点，最后获取可视化图形，然后以 PNG 格式导出。

1.2.5 基于 David 6.8 数据库的 GO 功能富集分析与 KEGG 分析

将小青龙汤活性成分靶点与 COPD 共同靶点导入 David 6.8 数据库 (<https://david.ncicrf.gov/tools.jsp>) 进行基因本体论 (GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析。选择物种为人 (homo sapiens) 筛选条件设置为: count ≥ 2 ，得到的生物过程富集和通路富集。其中 GO 生物分析包括: 生物过程 (biological processes)、分子功能 (molecular functions) 以及细胞成分 (cellular components)。

2 研究结果

2.1 Meta 分析结果

2.1.1 文献检索结果及纳入文献基本特征

通过文献检索策略初始检索得到相关文献共 376 篇，剔除重复文献后得到 219 篇文献，在阅读文献标题和摘要后剔除综述类、观察类、经验总结类、个案报道类文献及重复报道、非 RCT、存在混杂因素、与主题不符合、存在严重合并症等文献后，剩余文献 65 篇，然后进行全文精读后，剔除干预措施不符合，如雾化吸入小青龙汤，研究对象不符合、实验数据无法提取的文献，最终纳入 34 篇文献，文献筛选的具体流程见图 1。共纳入 2 948 例患者，其中治疗组 1 494 例，对照组 1 454 例，两组间的基线资料无显著性差异 ($P > 0.05$)。对照组干预措施为常规西医治疗，试验组为小青龙汤+常规西医治疗。纳入文献的基线特征见表 1。

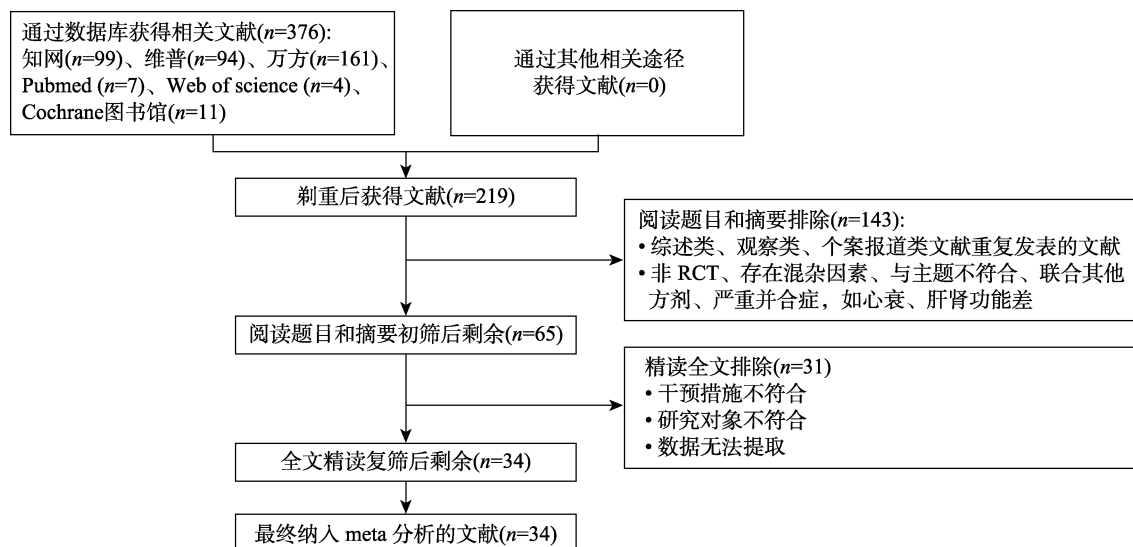


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Specific process of literature screening

表 1 纳入文献的基线特征

Table 1 Baseline characterization of included literatures

纳入文献	年份/年	n/例 (T/C)	性别(男/女)/例	年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
孙焕文等 ^[15]	2021	70 (35/35)	T:20/15 C:21/14	T:63.97±7.05 C:64.28±7.11	T:A+B C:B	10	总有效率、PCT、TNF- α 肺功能、不良反应
彭智丽等 ^[16]	2021	56 (28/28)	T:20/16 C:21/15	T:63.97±7.06 C:64.28±7.12	T:A+B C:B	28	总有效率、中医证候积分、症状缓解时间 肺功能、血气分析、不良反应
陈智芳等 ^[17]	2020	50 (25/25)	T:20/17 C:21/16	T:63.97±7.07 C:64.28±7.13	T:A+B C:B	14	总有效率、中医证候总积分 主要症状缓解时间
党玉兰等 ^[18]	2020	120 (60/60)	T:20/18 C:21/17	T:63.97±7.06 C:64.28±7.12	T:A+B C:B	14	总有效率、中医证候积分

续表 1

纳入文献	年份/年	n/例 (T/C)	性别(男/女)/例	年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
蔡娟 ^[19]	2020	80 (40/40)	T:20/19 C:21/18	T:63.97±7.07 C:64.28±7.13	T:A+B C:B	30	总有效率、不良反应、PCT、CPR
张传涛等 ^[20]	2020	79 (41/38)	T:20/20 C:21/19	T:63.97±7.08 C:64.28±7.14	T:A+B C:B	7	肺功能、血气分析、CRP、PCT
张月 ^[21]	2020	90 (45/45)	T:20/21 C:21/20	T:63.97±7.07 C:64.28±7.13	T:A+B C:B	10	总有效率、中医症候积分、肺功能 血气分析、TNF- α 、CRP
何刚 ^[22]	2019	94 (47/47)	T:20/22 C:21/21	T:63.97±7.08 C:64.28±7.14	T:A+B C:B	10	总有效率、肺功能、 血气分析、症状缓解时间
陈绪杰 ^[23]	2019	126 (63/63)	T:20/23 C:21/22	T:63.97±7.09 C:64.28±7.15	T:A+B C:B	14	总有效率、主要症状缓解时间、肺功能 血气分析、不良反应
朱亚玲 ^[24]	2019	100 (50/50)	T:20/16 C:21/15	T:63.97±7.08 C:64.28±7.14	T:A+B C:B	10	中医症候积分、IL-8、TNF- α 、肺功能
于江 ^[25]	2019	72 (36/36)	T:20/17 C:21/16	T:63.97±7.09 C:64.28±7.15	T:A+B C:B	14	总有效率、中医症候积分
杨红祥 ^[26]	2019	40 (20/20)	T:20/18 C:21/17	T:63.97±7.10 C:64.28±7.16	T:A+B C:B	14	总有效率、主要症状缓解时间
李琦 ^[27]	2018	64 (32/32)	T:20/16 C:21/15	T:63.97±7.09 C:64.28±7.15	T:A+B C:B	14	总有效率、血气分析
陈芳莉 ^[28]	2018	98 (49/49)	T:20/17 C:21/16	T:63.97±7.10 C:64.28±7.16	T:A+B C:B	14	总有效率、不良反应
吴启相 ^[29]	2018	91 (46/45)	T:20/18 C:21/17	T:63.97±7.11 C:64.28±7.17	T:A+B C:B	14	总有效率、肺功能、血气分析
刘欢 ^[30]	2017	80 (40/40)	T:20/19 C:21/18	T:63.97±7.10 C:64.28±7.16	T:A+B C:B	14	总有效率、症状体征积分、 肺功能、CRP、PCT
李国梁 ^[31]	2017	180 (90/90)	T:20/20 C:21/19	T:63.97±7.11 C:64.28±7.17	T:A+B C:B	30	总有效率、肺功能、TNF- α
邹卫兵等 ^[32]	2017	152 (76/76)	T:20/21 C:21/20	T:63.97±7.12 C:64.28±7.18	T:A+B C:B	14	总有效率、主要症状缓解时间、IL-4 IL-8、TNF- α 、肺功能、血气分析
谭亚玲 ^[33]	2017	80 (40/40)	T:20/22 C:21/21	T:63.97±7.11 C:64.28±7.17	T:A+B C:B	10	总有效率、肺功能
吴亦文等 ^[34]	2015	96 (48/48)	T:20/23 C:21/22	T:63.97±7.12 C:64.28±7.18	T:A+B C:B	28	总有效率、肺功能、IL-4、 IL-8 和 TNF- α
汪海云 ^[35]	2015	86 (56/30)	T:20/24 C:21/23	T:63.97±7.13 C:64.28±7.19	T:A+B C:B	21	总有效率、血气分析
于龙 ^[36]	2015	80 (44/36)	T:20/17 C:21/16	T:63.97±7.12 C:64.28±7.18	T:A+B C:B	14	总有效率、肺功能、中医症状体征积分
石亚杰等 ^[37]	2015	100 (50/50)	T:20/18 C:21/17	T:63.97±7.13 C:64.28±7.19	T:A+B C:B	7	肺功能、中医症状体征积分、 CPR、血气分析
李健琳等 ^[38]	2015	87 (44/43)	T:20/19 C:21/18	T:63.97±7.14 C:64.28±7.20	T:A+B C:B	28	总有效率、IL-4、IL-8、TNF- α 肺功能、不良反应
刘冰等 ^[39]	2015	80 (40/40)	T:20/17 C:21/16	T:63.97±7.13 C:64.28±7.19	T:A+B C:B	7	肺功能、血气分析
何辉晔 ^[40]	2014	82 (41/41)	T:20/18 C:21/17	T:63.97±7.14 C:64.28±7.20	T:A+B C:B	10	总有效率、肺功能
陈媛丽等 ^[41]	2013	63 (33/30)	T:20/19 C:21/18	T:63.97±7.15 C:64.28±7.21	T:A+B C:B	7	总有效率、肺功能、中医证候积分
刘禹翔等 ^[42]	2013	92 (46/46)	T:20/20 C:21/19	T:63.97±7.14 C:64.28±7.20	T:A+B C:B	14	肺功能、CRP、IL-8、TNF- α

续表 1

纳入文献	年份/年	n/例 (T/C)	性别(男/女)/例	年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
姜国伟等 ^[43]	2013	50 (25/25)	T:20/21 C:21/20	T:63.97±7.15 C:64.28±7.21	T:A+B C:B	14	总有效率、IL-4
胡敏等 ^[44]	2012	80 (40/40)	T:20/22 C:21/21	T:63.97±7.16 C:64.28±7.22	T:A+B C:B	7	血气分析
李旭 ^[45]	2011	70 (38/32)	T:20/23 C:21/22	T:63.97±7.15 C:64.28±7.21	T:A+B C:B	15	总有效率、症状体征积分、 血气分析、不良反应
钱旭红 ^[46]	2011	60 (30/30)	T:20/24 C:21/23	T:63.97±7.16 C:64.28±7.22	T:A+B C:B	14	总有效率
李军林 ^[47]	2011	78 (39/39)	T:20/25 C:21/24	T:63.97±7.17 C:64.28±7.23	T:A+B C:B	15	总有效率
谢加富等 ^[48]	2008	90 (45/45)	T:20/18 C:21/17	T:63.97±7.16 C:64.28±7.22	T:A+B C:B	14	血气分析

注: T-治疗组, C-对照组, A-小青龙汤, B-常规西医治疗。

Note: T-treatment group, C-control group, A-xiaoqinglong decoction, B-conventional western medicine treatment.

2.1.2 方法学质量评价

采用 Cochrane 协作网提供的 Revman5.4 内置 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 34 篇文献进行评价, 有 22 项研究^[15-20,23-24,26-28,30-32,34,36,38,40-41,45-46,48]明确提出了随机方法(随机数字表法、双色球法、随机信封抽签法、按病志号抽签法), 12 项

研究^[21-22,25,29,33,35,37,39,42-44,47]仅提到“随机”并未说明具体方法; 所有研究未报告分配隐匿。1 项研究^[18]对研究者和研究对象实施了盲法, 其余未报告盲法。所有研究数据完整, 所有文献均报道了所有期望的结局指标; 其余偏倚风险未知。见图 2。

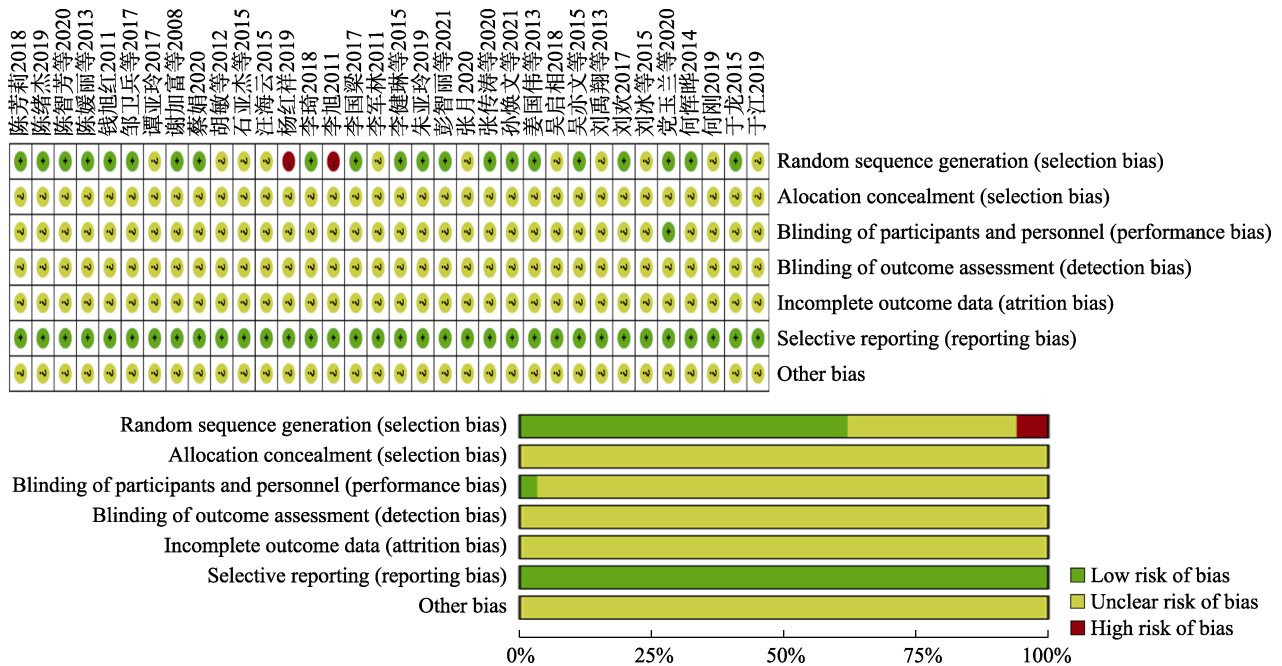


图 2 偏倚风险汇总图

Fig.2 Risk of bias in included studies

2.1.3 Meta 分析结果

2.1.3.1 总有效率 29 篇文献^[12-19,21-36,38-41,43,45-47]对总有效率进行了评价, Chi^2 检验显示 $[I^2=6\%, P=0.38 (>0.1)]$, 提示纳入文献数据无统计学异

质性, 故选用固定效应模型; 结果提示与常规西医治疗相比, 小青龙汤联合常规西医治疗可提高慢阻肺急性加重期的总有效率 $[\text{RR}=1.21, 95\% \text{CI} (1.17, 1.25), P<0.000 01]$, 差异有统计学意义。

见图 3~4。

2.1.3.2 肺功能 12 篇文献^[15-16,21-22,24,29-30,33-34,37-38,42]比较了治疗前后 FVC, 9 篇文献^[21-23,29,32-34,37-38]比较了治疗前后 FEV1, 9 篇文献^[23-24,29,31,36-38,41-42]比较了治疗前后 FEV1/FVC。结果提示小青龙汤

联合常规西医治疗能改善慢阻肺急性加重期的部分肺功能指标 FVC [MD=0.27, 95%CI (0.20, 0.35) , $P<0.000\ 01$]、FEV1[MD=0.30, 95%CI (0.22, 0.38) , $P<0.000\ 01$]、FEV1/FVC [MD=5.21, 95%CI (3.56, 6.85) , $P<0.000\ 01$]。见表 2。

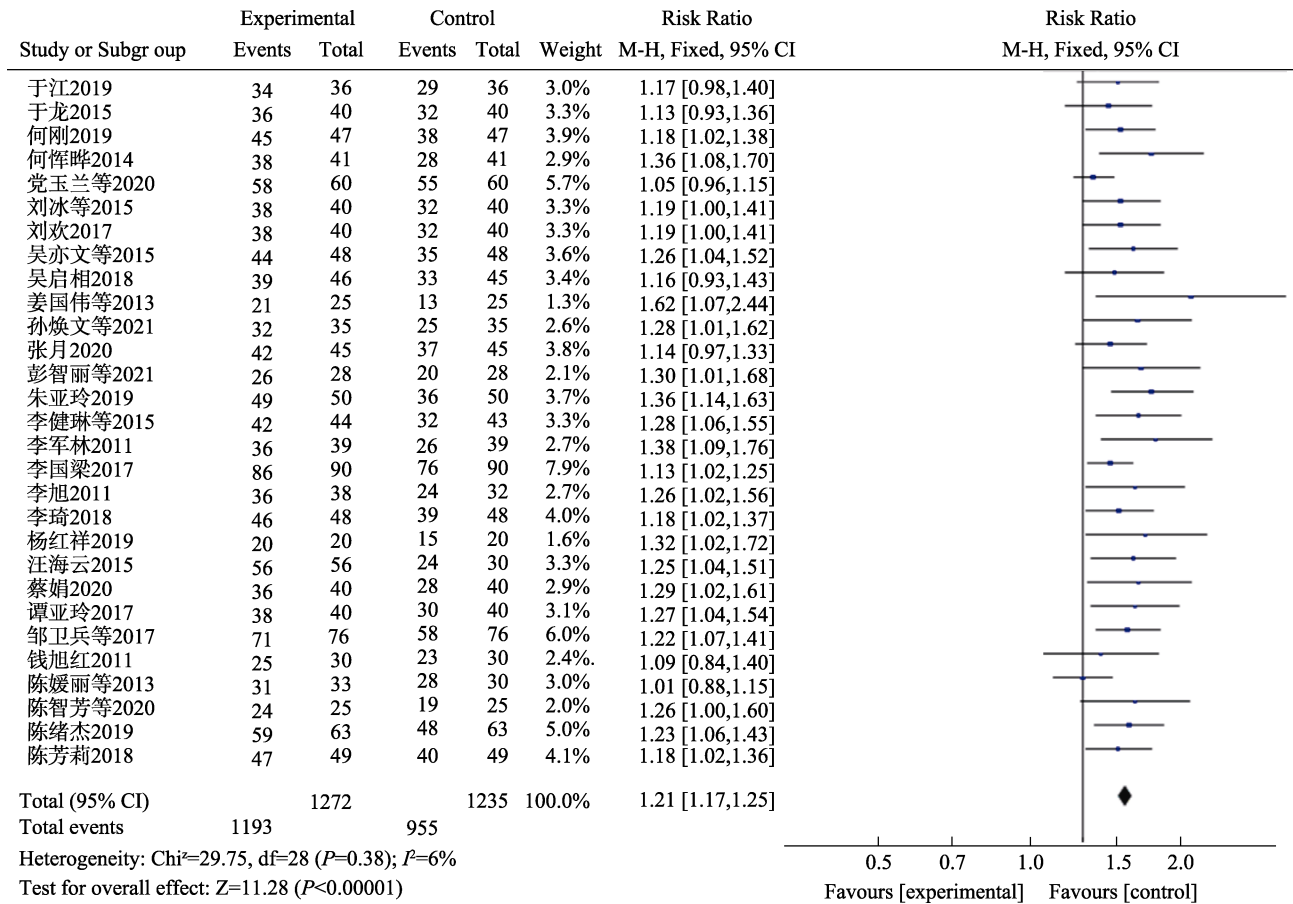


图 3 总有效率森林图

Fig.3 Forest graph of Meta-analysis on the total effective rate

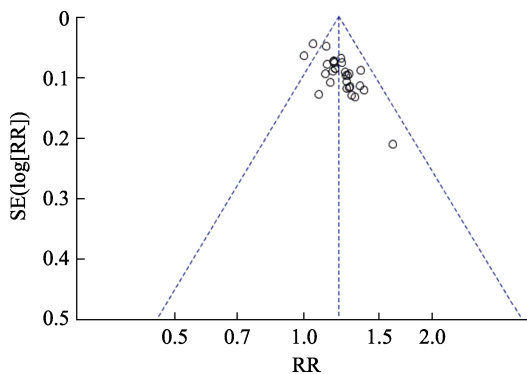


图 4 总有效率漏斗图

Fig.4 Funnel graph of Meta-analysis on the total effective rate

2.1.3.3 动脉血气分析 14 篇文献^[16,20-23,27,29,32,35,37,39,44-45,48]比较了治疗前后动脉血气分析指标。结果提示小青龙汤联合常规西医治疗能改善慢阻肺急性加重期的部分动脉血气分析指标 PaO₂ [MD=10.29,

95%CI(6.95, 13.64) , $P<0.000\ 01$]、PaCO₂ [MD= -10.71, 95%CI (-12.66, -8.76) , $P<0.000\ 01$]。见表 2。

2.1.3.4 中医症候总积分与中医症状体征积分 5 篇文献^[16-18,25,41]比较了治疗前后中医症候总积分的情况, 结果提示[MD=-4.20, 95%CI (-5.84, -2.56) , $P<0.000\ 01$] , 4 篇文献^[30,36-37,45]比较了治疗前后咳嗽症状积分, 4 篇文献^[29,35-36,44]比了治疗前后咳痰症状积分, 4 篇文献^[30,36-37,45]比较了治疗前后喘息症状积分, 篇文献^[21,37]比较了治疗前后气促症状积分, 2 篇文献^[30,45]比较了治疗前后湿啰音体征积分。结果提示小青龙汤联合常规西医治疗能改善慢阻肺急性加重期的中医症状体征积分, 包括咳嗽[MD=-0.51, 95%CI (-0.73,

表2 各结局指标 Meta 分析结果
 Table 2 Results of Meta-analysis of each outcome index

结局指标	纳入研究数	样本量(例)	异质性检验		模型选择	Meta 分析结果	
			$I^2/\%$	P		95%CI	P
肺功能							
FVC	12	1 029	85	<0.000 01	随机效应模型	MD=0.27, 95%CI (0.20, 0.35)	<0.000 01
FEV1	9	916	77	<0.000 1	随机效应模型	MD=0.30, 95%CI (0.22, 0.38)	<0.000 01
FEV1/FVC	9	912	91	<0.000 01	随机效应模型	MD=5.21, 95%CI (3.56, 6.85)	<0.000 01
动脉血气分析							
PaO ₂	14	1 253	93	<0.000 01	随机效应模型	MD=10.29,95%CI (6.95, 13.64)	<0.000 01
PaCO ₂	14	1 312	81	<0.000 01	随机效应模型	MD=-10.71, 95%CI (-12.66, -8.76)	<0.000 01
中医症候总积分	5	361	91	<0.000 01	随机效应模型	MD=-4.20, 95%CI (-5.84, -2.56)	<0.000 01
中医症状体征积分							
咳嗽	4	330	68	0.03	随机效应模型	MD=-0.51, 95%CI (-0.73, -0.29)	<0.000 01
咳痰	4	330	54	0.09	随机效应模型	MD=-0.39, 95%CI (-0.57, -0.22)	<0.000 01
喘息	4	330	95	<0.000 01	随机效应模型	MD=-0.28, 95%CI (-0.67, 0.11)	0.16
气促	2	190	99	<0.000 01	随机效应模型	MD=-0.72, 95%CI (-1.23, -0.20)	0.007
湿啰音	2	150	22	0.26	固定效应模型	MD=-0.17, 95%CI (-0.39, 0.05)	0.12
主要症状缓解时间							
咳嗽	6	588	86	<0.000 01	随机效应模型	MD=-1.74, 95% CI (-2.14, -1.13)	<0.000 01
咳痰	6	588	99	<0.000 01	随机效应模型	MD=-1.64, 95%CI (-2.91, -0.38)	0.01
喘息	6	588	99	<0.000 01	随机效应模型	MD=-2.05, 95%CI (-4.09, -0.01)	0.05
乏力	4	492	99	<0.000 01	随机效应模型	MD=-1.14, 95%CI (-3.79, 1.51)	0.4
炎症因子							
PCT	4	304	98	<0.000 01	随机效应模型	MD=-0.21, 95%CI (-0.56, 0.15)	0.26
CRP	6	509	98	<0.000 01	随机效应模型	MD=-2.54, 95%CI (-5.02, -0.06)	0.04
TNF- α	8	860	99	<0.000 01	随机效应模型	MD=-18.78, 95%CI (-23.36, -14.21)	<0.000 01
IL-4	4	385	92	<0.000 01	随机效应模型	MD=-10.17, 95%CI (-15.93, -4.41)	0.000 5
IL-6	3	355	85	0.001	随机效应模型	MD=-4.70, 95%CI (-6.28, -3.12)	<0.000 01
IL-8	5	520	89	<0.000 01	随机效应模型	MD=-6.14, 95%CI (-7.72, -4.56)	<0.000 01

-0.29), $P<0.000 01$]、咳痰[MD=-0.39, 95%CI (-0.57, -0.22), $P<0.000 01$];而喘息[MD=-0.28, 95%CI (-0.67, 0.11), $P=0.16$],气促[MD=-0.72, 95%CI (-1.23, -0.20), $P=0.007$],湿啰音[MD=-0.17, 95%CI (-0.39, 0.05), $P=0.12$]差异无统计学意义。见表2。

2.1.3.5 主要症状缓解时间 6 篇文献^[16,18,22-23,26,32]比较了治疗前后咳嗽、咳痰、喘息症状的缓解时间,4 篇文献^[18,22-23,32]比较了治疗前后乏力缓解时间。结果提示小青龙汤联合常规西医治疗能减少慢阻肺急性加重期的主要症状的缓解时间,包括咳嗽[MD=-1.64, 95%CI (-2.14, -1.13), $P<0.000 01$],而咳痰[MD=-1.64, 95%CI (-2.91, -0.38), $P=0.01$];喘息[MD=-2.05, 95%CI (-4.09, -0.01), $P=0.05$],乏力[MD=-1.14, 95%CI (-3.79, 1.51), $P=0.40$]差异无统计学意义。见表2。

2.1.3.6 炎症因子 8 篇文献^[15,21,24,31-32,34,38,42]比较了治疗前后炎症因子 TNF- α 的情况结果[MD=-18.78, 95% CI (-23.36, -14.21), $P<0.000 01$];3 篇文献^[21,31,42]比较了治疗前后炎症因子 IL-6 的情况结果[MD=-4.70, 95%CI (-6.28, -3.12), $P<0.000 01$];5 篇文献^[24,32,34,38,42]比较了治疗前后炎症因子 IL-8 的情况结果[MD=-6.14, 95%CI (-7.72, -4.56), $P<0.000 01$];然而6 篇文献^[19-21,30,37,42]比较了治疗前后炎症因子 CRP 的情况[MD=-2.54, 95%CI (-5.02, -0.06), $P=0.04$];4 篇文献^[32,34,38,43]比较了治疗前后炎症因子 IL-4 的情况[MD=-10.17, 95%CI (-15.93, -4.41), $P=0.000 5$];4 篇文献^[15,19-20,30]比较了治疗前后炎症因子 PCT 的情况[MD=-0.21, 95%CI (-0.56, 0.15), $P=0.26$]差异无统计学意义;提示小青龙汤联合常规西医治疗能改善慢阻肺急性加重期的炎症因子指标。

见表 2。

2.1.3.7 安全性评价 本研究纳入的 34 篇文献中, 4 篇文献^[15,19,23,28]中实验组与对照组均出现不良反应; 包括恶心呕吐、头晕、乏力、腹部不适、便秘、皮疹、失眠、发热; 3 篇文章^[16,38,45]报道未见不良反应, 剩下 27 篇文章未明确报道不良反应。

2.2 网络药理学结果

2.2.1 小青龙汤活性化学成分筛选收集

在 TCMSP 数据库中基于 ADME 参数 (OB ≥ 30%, DL ≥ 0.18) 的条件搜索小青龙汤得到药物的活性成分, 再剔除没有靶标的化合物成分, 初步筛选出 157 个有效成分, 其中半夏 11 个, 白芍 8 个, 麻黄 22 个, 甘草 88 个, 桂枝 6 个, 细辛 8 个, 干姜 6 个, 北五味子 8 个。可知小青龙汤通过多成分、多靶点发挥作用。

2.2.2 小青龙汤活性成分靶点预测

利用 TCMSP 数据库进行活性成分的靶点预测, 并将所获得的预测靶点导入 Uniport 数据库进行基因标准化, 删除重复值后共得到作用靶点 257 个。将上述药物、成分及靶点导入 Cytoscape3.7.2 绘制中药-成分-靶点网络, 见图 5。此网络包含 403 个节点, 2 245 条边, 图中蓝色正方形代表药物小青龙汤, 绿色圆形代表小青龙汤成分节点, 黄色三角形代表共有成分节点 (见表 3), 红色菱形代表成分预测靶点, 节点之间的边表示成分与靶点之间的相互作用关系。其中预测靶点按 degree 值进行分析, Degree 值越大, 图形所占面积越大, 靶点之间联系越密切。选取 Degree 值排名前 5 的所对应成分为小青龙汤关键化学成分, 分别为槲皮素、山萘酚、β-谷固醇、柚皮苷、豆甾醇。

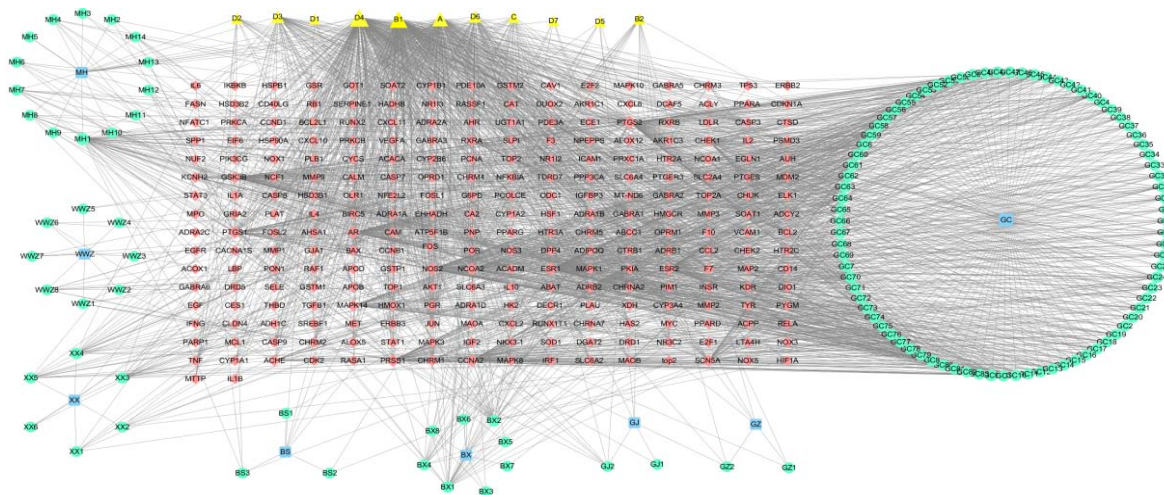


图 5 小青龙汤-成分-靶点网络图

Fig.5 Xiaoqinglong decoction components-targets interaction network

表 3 共有活性成分表

Table 3 List of common active ingredients

MOLID	中药来源	编号
MOL000358	白芍 麻黄 桂枝 干姜 半夏	A
MOL000422	白芍 麻黄 甘草 细辛	B1
MOL000359	白芍 桂枝 干姜 甘草	B2
MOL000492	白芍 桂枝 麻黄	C
MOL000211	白芍 甘草	D1
MOL004576	麻黄 桂枝	D2
MOL004328	麻黄 甘草	D3
MOL000098	麻黄 甘草	D4
MOL002501	细辛 干姜	D5
MOL000449	麻黄 半夏	D6
MOL001755	麻黄 半夏	D7

2.2.3 COPD 疾病靶点预测

在 GeneCards 数据库以 relevance score ≥ 14.839 5, 即前 25%进行筛选找到 1 753 个预测靶点, TTD 数据库找到 65 个预测靶点; OMIM 数据库找到 545 个预测靶点; DRUNGBAN 数据库找到 75 个预测靶点, 最后将上述疾病数据库所获得靶点去除重复值合并后共得到靶点 2 276 个。

2.2.4 小青龙汤治疗 COPD 靶点网络构建

将小青龙汤的预测靶点与 COPD 的预测靶点共同导入 Excel 表格, 利用 Excel 筛选化学成分靶点与疾病靶点的交集靶点, 并绘制韦恩图 (图 6),

即为小青龙汤治疗 COPD 的潜在作用靶点。经去重后共得到 150 个共同作用靶点, 然后将此 150 个共同预测靶点导入 STRING 数据库, 构建蛋白质-蛋白质相互作用关系 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络图 (图 7), 下载相应蛋白互作网络源数据, 将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 菜单栏选择 tools, 运用 analysis network, 配置节点大小和颜色以跟随 degree 进行连续性变化, 再配置边的颜色和粗细跟随 combine score 进行连续性变化, 此网络图共包括 150 个节点, 3 103 条边, 度值越大则节点越大, 颜色越深, 节点与节点之间的联系越紧密, 根据靶蛋白互作网络图计算得出最小自由度 1, 最大自由度 112 平均自由度 43.5。根据初次筛选大于节点度数平均值原则, 选取节点

度数大于 44 的靶点 (共计 64 个) 为重点研究, 如 AKT1、TNF、IL6、TP53、VEGFA、IL1B、CASP3、JUN、MMP9、PTGS2、STAT3、MAPK3、EGF、EGFR、HIF1A、ESR1、MYC、PPARG、CXCL8、FOS 等, 认为这些靶标与小青龙汤治疗 COPD 的相关性较大。

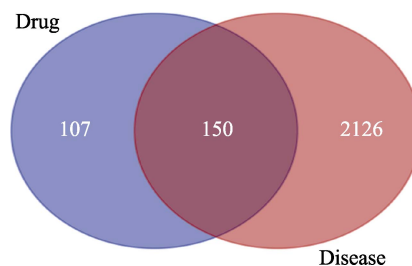


图 6 韦恩图
Fig.6 Venny graph

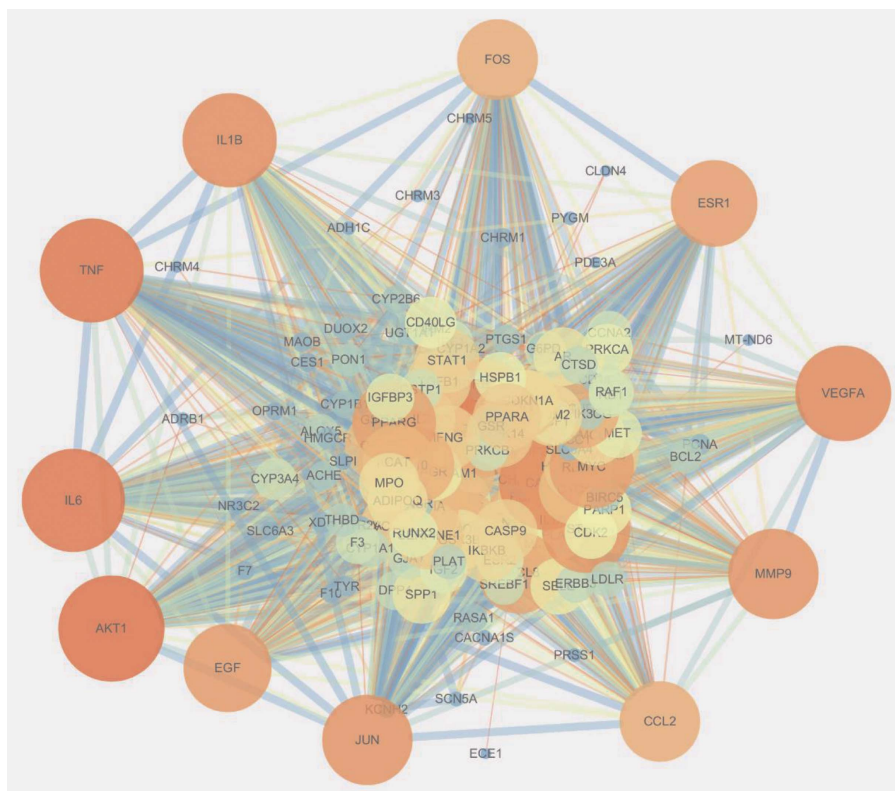


图 7 小青龙汤与 COPD 交集靶蛋白互作图
Fig.7 Diagram of common target protein interaction patterns

2.2.5 GO 功能富集分析与 KEGG 分析

将小青龙汤作用于 COPD 的 150 个共同靶点导入 DAVID 6.8 数据库, 进行基因本体论 GO 分析和 KEGG 分析, 选择物种为人, 筛选条件为 Count ≥ 2 , $P \leq 0.01$, FDR (False Discovery Rate) ≤ 0.01 , 得到生物学进程 (biological process, BP) 64 个; 细胞学组分 (cellular component, CC)

70 个, 分子功能 (molecular function, MF) 112 个, 得到 130 条 KEGG 通路。初步筛选后利用微生物在线作图工具 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制“小青龙汤治疗 COPD 的生物学进程分析气泡图” (图 8), “小青龙汤治疗 COPD 的 KEGG 分析” (图 9)。因此我们得到小青龙汤治疗 COPD 的主要信号通路有: 肿瘤坏死因子信号

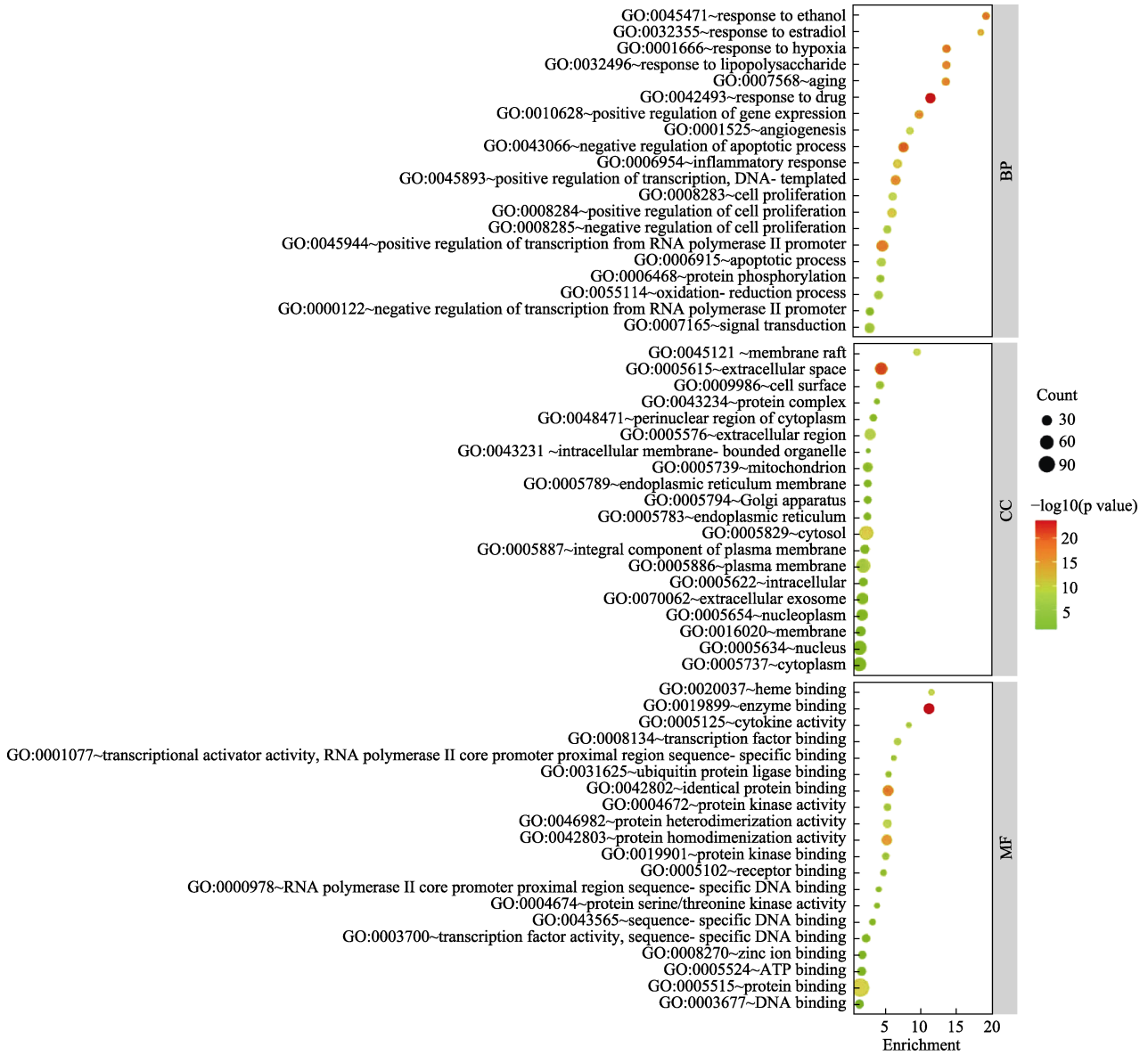


图 8 GO 功能注释图

Fig.8 The GO enrichment analysis bubble diagram

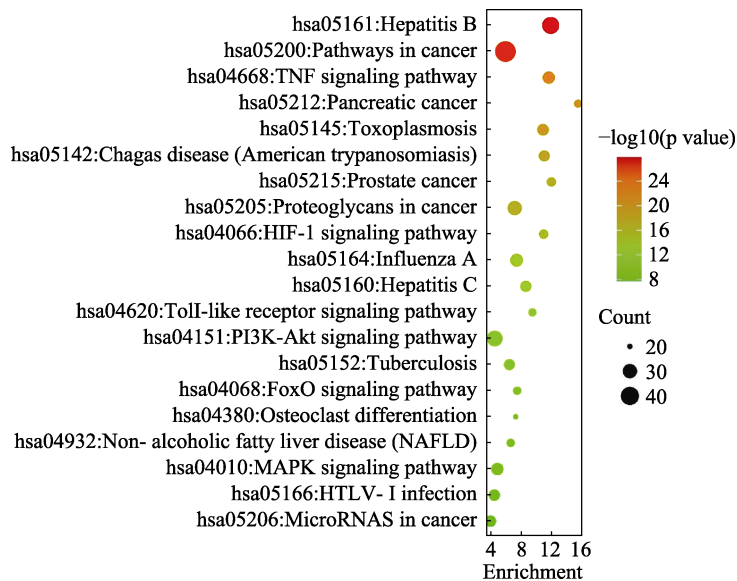


图 9 KEGG 通路富集分析

Fig.9 KEGG enrichment analysis

通路 (TNF Signaling Pathway) 和 HIF-1 信号通路 (HIF-1 Signaling Pathway)、PI3K-Akt 信号通路 (PI3K-Akt Signaling Pathway)、MAPK 信号通路 (MAPK Signaling Pathway)、Toll 样受体通路 (Toll-like Receptor Signaling Pathway) 等主要通路; 涉及到氧化反应 (Response To Hypoxia)、炎症反应 (Inflammatory Response)、脂多糖反应 (Response To Lipopolysaccharide)、蛋白质磷酸化

(Protein Phosphorylation)、血管生成 (Angiogenesis)、信号转导 (Signal Transduction) 等主要生物过程。

2.2.6 潜在靶点-通路网络图的构建

将 KEGG 中所涉及的前 20 通路与其所对应的靶标相联系, 构建网络文件并导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 可得到潜在靶点-通路网络图, 见图 10, 绿色正方形代表小青龙汤治疗 COPD 的通路, 黄色倒三角形代表潜在靶点。

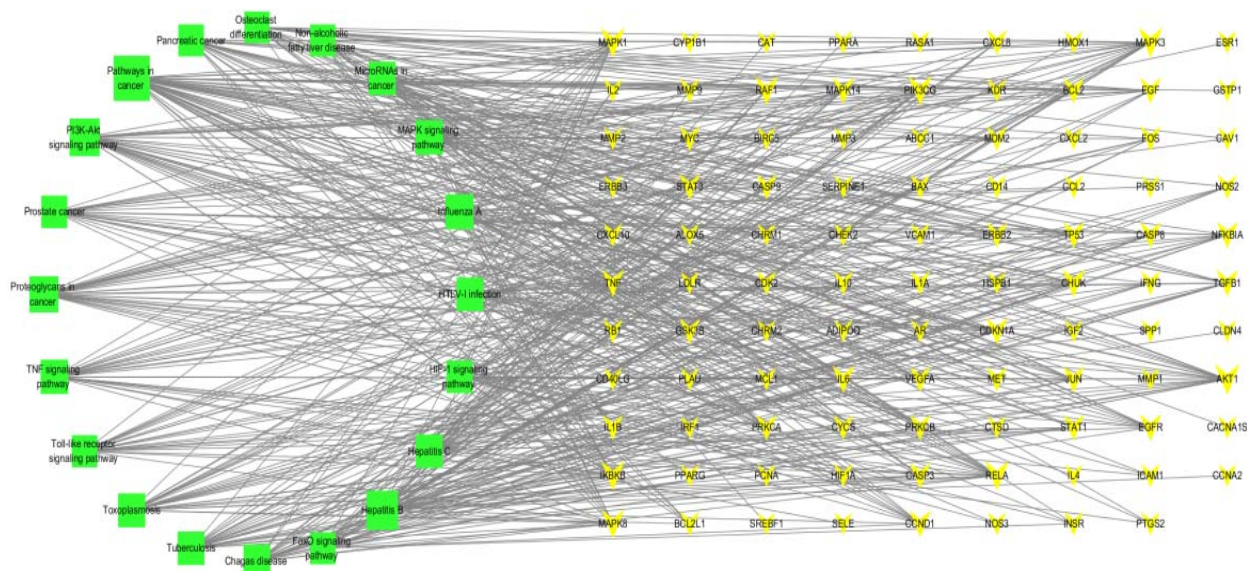


图 10 潜在靶点-通路网络图

Fig.10 Potential targets-pathway interaction network

3 分析与讨论

3.1 临床疗效分析

本研究通过 Meta 分析, 纳入 34 篇随机对照试验评价临床疗效, 共纳入 2 948 例患者, 其中治疗组 1 494 例, 对照组 1 454 例。研究表明, 与单用常规西医治疗相比, 小青龙汤联合常规西医治疗 AECOPD 能够提高临床疗效, 改善肺功能, 提升患者 PaO₂, 降低 PaCO₂ 以及炎症因子水平, 降低患者中医症候总积分以及中医症状体征积分, 缩短主要临床症状缓解时间。

3.2 作用机制分析

本研究通过网络药理学的方法初步探讨小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制。研究结果表明, 经过筛选, 共有 157 个潜在有效成分, 通过小青龙汤中药-成分-靶点网络间的分析得到小青龙汤的关键化学成分为槲皮素、山萘酚、β-谷固醇、柚皮苷、豆甾醇。槲皮素是一种基于植

物的化学物质或植物化学物质, 用作补充剂, 饮料或食品中的成分。在一些研究中, 它可能具有抗炎和抗氧化特性, 并且正在研究其广泛的潜在健康益处。槲皮素是一种 PI3K 抑制剂, 能够强烈消除 PI3K 和 Src 激酶, 轻度抑制 Akt1/2, 并轻微影响 PKC, p38 和 ERK1/2, 因此具有抗炎、抗氧化的作用^[49-50], 司丽君等^[51]研究发现槲皮素是选择性的 COX-2 抑制剂, 具有良好的抗炎活性, 能促进小鼠脾淋巴细胞增殖, 抑制 T、B 细胞增殖和细胞因子的分泌。有研究发现柚皮苷通过抑制 NF-κB 信号通路激活, 抑制 HBZY-1 细胞中高葡萄糖诱导的增殖, 从而减轻炎症反应和氧化应激损伤^[52]。除此之外, 还能通过增加酶抗氧化剂的活性和还原型谷胱甘肽的水平来增强抗氧化防御^[53]。现代药理研究发现, 山萘酚具有抗氧化、抗炎、抗癌和预防心血管疾病等多种药理活性^[54]。其抗氧化作用的发挥与清除自由基、调节 NO 与 NOS 水平、抑制脂质过氧化, 增强抗氧化酶活性、

抑制低密度脂蛋白氧化损伤、抑制线粒体膜电位降低和细胞色素 C 释放、影响 NF- κ B 信号通路等有关^[55]。Gabay 等^[56]的研究发现, 豆甾醇能抑制多种炎症介质和基质降解, 而减少骨关节炎引起的软骨退化, 且至少部分通过阻碍 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 通路来发挥其抑制作用。并且能明显减少由脂多糖 (LPS) 刺激增多的致炎因子环氧化酶-2 (COX-2) 和诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) mRNA 的表达, 同时通过减少 PGE2 和 NO 的释放发挥其抗炎作用^[57]。这些成分主要与 TP53、VEGFA、CASP3、JUN、MMP9、STAT3、MAPK3、EGF、EGFR、HIF1A、ESR1、MYC、PPARG、CXCL8、FOS、IL-6、PTGS2、IL1B、TNF、AKT1 等核心靶点有关, 进而作用于相关通路, 起到治疗 AECOPD 的作用。基于上述内容, 小青龙汤各药物能在不同程度上起到抗炎、抗氧化的作用, 本研究利用网络药理学表明其能直接作用于 AECOPD 相关靶点, 是治疗 AECOPD 的潜在物质基础。

GO 生物分析与 KEGG 通路分析富集结果得到大量相关通路, 其中 HIF-1 信号通路 (HIF-1 Signaling Pathway)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF Signaling Pathway)、PI3K-Akt 信号通路 (PI3K-Akt Signaling Pathway)、Toll 样受体通路 (Toll-like Receptor Signaling Pathway) 与小青龙汤治疗 AECOPD 关系较为密切。HIF1 是由两个基本的螺旋-环-螺旋 PAS (Per-ARNT-Sim) 蛋白-HIF1-Alpha 和 HIF1-Beta 组成的异二聚体。HIF1-Alpha 在缺氧条件下会累积表达, 而 HIF1-Beta 则是组成型表达^[58]。在缺氧情况下, HIF-1 α 在 COPD 中过表达, 通过激活 EGFR/PI3K/AKT 通路上调炎症因子的表达。肺部炎症诱导激活的 EGFR/PI3K/AKT 通路在反馈回路中进一步上调 HIF-1 α 的表达, 从而加重 COPD 的病理变化^[59]; 肿瘤坏死因子 α (TNF α) 是一种多效性细胞因子, 通过 TNF 受体 1 (TNFR1) 和 TNF 受体 2 (TNFR2) 传递信号。新出现的证据表明, TNFR1 在几乎所有细胞上普遍表达, 而 TNFR2 表达有限, 主要在调节性 T 细胞 (Tregs) 上表达。此外, sTNF 的信号通路通过 TNFR1 主要触发促炎通路, mTNF 与 TNFR2 的结合通常启动免疫调节和组织再生, TNF α 在 Treg 活性的上调或下调中起关键作用。

针对 TNFR1 或 TNFR2 信号通路的治疗策略的设计有望用于治疗各种炎症和退行性疾病^[60]; Toll 样受体是存在于人体的一类天然的免疫受体, 参与机体的各种免疫应答, 主要在各种炎症反应、细胞吞噬和细胞间的信号中发挥作用^[61]。

综上, 小青龙汤可能是通过调控 HIF-1 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路等通路, 减轻 AECOPD 的炎症反应来达到治疗 AECOPD 的目的。

3.3 不足与局限性

本研究的局限性: (1) 由于纳入文献质量不高, 在一定程度上影响了证据的可靠性, 所以更高质量、更多大样本、更加全面地结局指标、多中心的 RCT 值得期待; (2) 文献中小青龙汤的使用时间, 药材来源不全一致; 各研究在结局指标的选择上不尽一致; 评价各结局指标时纳入的研究数目偏少; 关于小青龙汤的英文文献偏少, 使得本系统评价结果的论证力度受到不同程度的选择性偏倚、发表偏倚、实施偏倚的影响。(3) 网络药理学是基于分子网络数据和计算机模拟分析的研究技术, 因此未来还需通过体内外试验加以验证。

4 结论与展望

本研究基于 Meta 分析和网络药理学技术, 综合评价了小青龙汤联合常规西医治疗 AECOPD 的疗效, 并初步探讨了其潜在作用机制。研究结果表明, 在纳入的 34 篇文献中, 小青龙汤联合常规西医治疗在总有效率、肺功能、动脉血气分析、中医症候总积分与中医症状体征评分、主要症状缓解时间、炎症因子水平等指标上均优于单用常规西医治疗; 通过检索在线数据库, 获取了小青龙汤的 157 种成分、150 个共有靶点与 130 条相关通路, 主要涉及 HIF-1 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、PI3K-Akt 信号通路、Toll 样受体信号通路等通路, 提示小青龙汤可能是通过抗炎、抗氧化应激过程来达到治疗 AECOPD 的目的。

目前, 小青龙汤联合常规西医治疗 AECOPD 已经广泛应用于临床, 本研究基于 Meta 分析桥接网络药理学客观评价小青龙汤联合常规西医治疗

慢阻肺急性加重期的疗效,并初步探讨其作用机制,不仅为临床应用提供了循证医学证据及参考,还为后续深入研究奠定基础,具有承前启后的意义。但是本研究仅从网络预测探索,并且由于纳入试验的临床异质性高,样本量小,未兼顾到各成分的剂量、煎煮过程中化合物相互作用及其在人体内的代谢过程,其结果的可靠性仍需进一步验证。

参考文献:

- [1] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary[J]. *Respirology*, 2017, 22(3): 575-601.
- [2] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-128.
- [3] BAFADHEL M, PETERSON S, DE BLAS MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(2): 117-26.
- [4] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
- [5] JOHNSON S R. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone[J]. *Thorax*, 2016, 71(2): 105-6.
- [6] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
- [7] MACLEOD M, PAPI A, CONTOLI M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact[J]. *Respirology*, 2021, 26(6): 532-551.
- [8] 何延忠, 周淼, 王海峰. 中西医结合治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. *中医学报*, 2016, 31(216): 789-790.
HE Y Z, ZHOU M, WANG H F. Clinical study of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of traditional Chinese Medicine*, 2016, 31(216): 789-790.
- [9] TIAN Y, LI Y, LI J. Bufeiyi Granule combined with acupoint sticking improves pulmonary function and morphometry in chronic obstructive pulmonary disease rats[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 15(1): 266.
- [10] 高岑, 武昕, 熊俊, 等. 基于专家问卷调查的《伤寒论》方高频病证谱的研究——小青龙汤[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(4): 699-700.
GAO C, WU X, SONG J S. Study on high frequency syndrome spectrum of "Treatise on Febrile Diseases" based on expert questionnaire--Xiaoqinglong Decoction[J]. *Liaoning Journal of traditional Chinese Medicine*, 2015, 42(4): 699-700.
- [11] 林子琦, 焦莹莹, 文证, 等. 小青龙汤治疗肺系疾病的现代临床应用进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(2): 30-33.
LING Z Q, J Y Y, WEN Z, et al. Progress in modern clinical application of Xiaoqinglong Decoction in the treatment of lung diseases[J]. *Journal of practical internal medicine of traditional Chinese Medicine*, 2021, 35(2): 30-33.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
Chronic obstructive pulmonary disease committee, respiratory society, Chinese medical association. guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2021)[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2021, 44 (3): 170-205.
- [13] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008, 97.
Chinese society of traditional Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of common diseases in internal medicine of traditional Chinese Medicine[M]. Beijing: China traditional Chinese Medicine Press, 2008, 97.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002, 54-58.
Chinese Ministry of Health. Guiding principles of clinical research on new drugs of Chinese medicines[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002, 54-58.
- [15] 孙焕文, 谭海灯. 小青龙汤联合西医疗外寒内饮型慢性阻塞性肺疾病[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(9): 55-57.
SUN H W, TAN H D. Xiaoqinglong decoction combined with western medicine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease of external cold and internal drinking type[J]. *Shenzhen Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine*, 2021, 31(9): 55-57.
- [16] 彭智丽, 鞠秋燕. 小青龙汤辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(28): 52-54.
PENG Z L, JU Q Y. Effect of Xiaoqinglong Decoction on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of clinical rational drug use*, 2021, 14(28): 52-54.
- [17] 陈智芳, 杨贤杰, 朱光敏, 等. 加味小青龙汤在慢性阻塞性肺疾病患者中辅助治疗效果分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7: 156-157.
CHEN Z F, YANG X J, ZHU G M, et al. Effect of modified Xiaoqinglong Decoction on adjuvant treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Electronic Journal of clinical medical literature*, 2020, 7: 156-157.
- [18] 党玉兰, 刘攀欣, 黄建立. 社区中西医结合治疗老年慢阻肺急性加重期的体会[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(S2): 249-251.

- DANG Y L, LIU Z X, HUANG J L. Experience of community integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of acute exacerbation of senile chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of practical cardio cerebrovascular diseases, 2020, 28(S2): 249-251.
- [19] 蔡娟. 小青龙汤联合信必可都保治疗慢性阻塞性肺疾病患者的临床疗效及对炎症反应的影响[J]. 中医临床研究, 2020, 12(33): 125-127.
- CAI J. Clinical efficacy of Xiaoqinglong decoction combined with xinbikedubao in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and its effect on inflammatory response[J]. Clinical research of traditional Chinese Medicine, 2020, 12(33): 125-127.
- [20] 张传涛, 肖玮, 陈科伶, 等. 基于“伏邪”理论探讨小青龙汤治疗 COPD 急性发作期的临床疗效[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2693-2695.
- ZHANG C T, XIAO W, CHENG K L, et al. To explore the clinical efficacy of Xiaoqinglong Decoction in the treatment of acute attack of COPD based on the theory of “Fu evil”[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2020, 31(11): 2693-2695.
- [21] 张月. 小青龙汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺部功能及实验室指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(12): 1323-1326.
- ZHANG Y. Effects of modified Xiaoqinglong Decoction on pulmonary function and laboratory indexes in patients with acute attack of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2020, 29(12): 1323-1326.
- [22] 何刚. 为慢阻肺患者使用加味小青龙汤进行治疗的效果探究[J]. 当代医药论丛, 2019, 17: 2-4.
- HE G. Effect of modified Xiaoqinglong Decoction on patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Contemporary Medicine Forum, 2019, 17: 2-4.
- [23] 陈绪杰. 小青龙汤对 COPD 发作期患者血气分析指标及肺功能的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(2): 400-403.
- CHENG X J. Effect of Xiaoqinglong Decoction on blood gas analysis indexes and pulmonary function in patients with COPD [J]. China Journal of Chinese Medicine, 2019, 34(2): 400-403.
- [24] 朱亚玲. 小青龙汤加减联合噻托溴铵粉吸入剂治疗 COPD 急性加重期疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(10): 12-14.
- ZHU Y L. Effect of Xiaoqinglong decoction combined with tiotropium bromide powder inhalation on acute exacerbation of COPD[J]. Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2019, 19(10): 12-14.
- [25] 于江. 小青龙汤联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病发作期随机平行对照研究[J]. 当代医学, 2019, 25(20): 156-157.
- YU J. A randomized parallel controlled study of Xiaoqinglong decoction combined with western medicine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Contemporary medicine, 2019, 25(20): 156-157.
- [26] 杨红祥. 小青龙汤联合西药治疗老年慢性阻塞性肺疾病发作期的临床疗效[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(A0): 101-107.
- YANG H X. Clinical efficacy of Xiaoqinglong decoction combined with western medicine in the treatment of senile chronic obstructive pulmonary disease[J]. Electronic Journal of clinical medical literature, 2019, 6(A0): 101-107.
- [27] 李琦. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(5): 562-563.
- LI Q. Clinical observation of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Pract Tradit Chin Med, 2018, 34(5): 562-563.
- [28] 陈芳莉. 小青龙汤加减治疗 COPD 急性加重期的有效性及安全性评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(46): 150.
- CHENG F L. Efficacy and safety evaluation of Xiaoqinglong Decoction in the treatment of acute exacerbation of COPD[J]. Digest World Latest Med Inf, 2018, 18(46): 150.
- [29] 吴启相. 小青龙汤联合沐舒坦治疗慢性阻塞性肺病临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(7): 876-878.
- WU Q X. Clinical study of Xiaoqinglong decoction combined with Mucosolvan in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 39(7): 876-878.
- [30] 刘欢. 中西医结合治疗寒饮内停型慢性阻塞性肺疾病急性发作期的疗效观察[J]. 中医药通报, 2017, 16: 49-51.
- LIU H. Observation on the curative effect of integrated traditional Chinese and Western Medicine on acute attack of chronic obstructive pulmonary disease of cold drinking and internal stopping type[J]. Traditional Chinese Medicine Journal, 2017, 16: 49-51.
- [31] 李国梁. 小青龙汤加减治疗慢性阻塞性肺病急性加重的临床效果[J]. 世界中医药, 2017, 12: 2686-2689.
- LI G L. Clinical effect of Xiaoqinglong Decoction on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. World Chinese Medicine, 2017, 12: 2686-2689.
- [32] 邹卫兵, 付小刚, 李敏, 等. 小青龙汤联合西药治疗老年慢性阻塞性肺疾病发作期的临床疗效及免疫调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 638-639.
- ZHOU W B, FU X G, LI M. et al. Clinical efficacy and immunomodulatory effect of Xiaoqinglong decoction combined with western medicine in the treatment of senile chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(3): 638-639.
- [33] 谭亚玲. 小青龙汤加减联合思力华治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(73): 130-134.
- TAN Y L. Effect of Xiaoqinglong decoction combined with Silihua on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. World Latest Medicine Information, 2017, 17(73): 130-134.

- 130-134.
- [34] 吴亦文, 刘涛, 刘四平. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺功能及血清细胞因子的影响[J]. 中国医学创新, 2015: 109-111.
WU Y W, LIU T, LIU S P. Effects of Xiaoqinglong Decoction on pulmonary function and serum cytokines in patients with acute attack of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese medical innovation, 2015: 109-111.
- [35] 汪海云. 盐酸氨溴索联合小青龙汤治疗老年慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(6): 121-122.
WANG H Y. Effect of ambroxol hydrochloride combined with Xiaoqinglong Decoction on senile chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of clinical rational drug use, 2015, 8(6): 121-122.
- [36] 于龙. 小青龙汤治疗慢性阻塞性肺病急性加重期 40 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(11): 43-45.
YU L. Treatment of 40 cases of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with Xiaoqinglong Decoction[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2015, 13(11): 43-45.
- [37] 石亚杰, 丁旭春, 许兵. 小青龙汤联合西药内服治疗 COPD 发作期的临床研究[J]. 中药材, 2015, 38(7): 1550-1552.
SHI Y J, DING X C, XU B. Clinical study of Xiaoqinglong decoction combined with western medicine in the treatment of COPD attack[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2015, 38(7): 1550-1552.
- [38] 李健琳, 范晨, 王琦. 小青龙汤联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病发作期随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(10): 124-126.
LI J L, FAN C, WANG Q. A randomized parallel controlled study of Xiaoqinglong decoction combined with western medicine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2015, 29(10): 124-126.
- [39] 刘冰, 代东旺. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(S1): 72-73.
LIU B, DAI D W. Effect of Xiaoqinglong Decoction on pulmonary function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Global Chinese Medicine, 2015, 8(S1): 72-73.
- [40] 何恽晔. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病的作用分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2: 42.
HE H H. Effect of Xiaoqinglong Decoction on chronic obstructive pulmonary disease[J]. Electronic Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine on cardiovascular disease, 2014, 2: 42.
- [41] 陈媛丽, 李慧. 小青龙汤加减治疗 COPD 急性加重期的临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(1): 161-162.
CHEN Y L, LI H. Clinical effect of Xiaoqinglong Decoction on acute exacerbation of COPD[J]. Asia-Pacific Traditional Medicines, 2013, 9(1): 161-162.
- [42] 刘禹翔, 王峰, 曲敬来, 等. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者细胞因子及肺功能的影响[J]. 新中医, 2013, 45(7): 24-26.
LIU Y X, WANG W, QU J L, et al. Effects of Xiaoqinglong Decoction on cytokines and pulmonary function in patients with acute attack of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2013, 45(7): 24-26.
- [43] 姜国伟, 臧敏. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 Th1/Th2 型细胞因子水平的影响[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(11): 788-790.
JIANG G W, ZANG M. Effect of Xiaoqinglong Decoction on Th1/Th2 cytokines in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2013, 48(11): 788-790.
- [44] 胡敏, 刘志勇, 史振仙, 等. 小青龙汤加减联合西药治疗 COPD 急性发作期疗效观察[J]. 新中医, 2012, 44(8): 22-23.
HU M, LIU Z Y, SHI Z X, et al. Effect of Xiaoqinglong decoction combined with western medicine on acute attack of COPD[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2012, 44(8): 22-23.
- [45] 李旭. 小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 38 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3: 41-43.
LI X. Clinical observation of Xiaoqinglong Decoction in the treatment of 38 cases of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2011, 3: 41-43.
- [46] 钱旭红. 小青龙汤治疗慢性阻塞性肺病发作期 30 例疗效分析[J]. 中国医药科学, 2011, 1(18): 73-80.
QIAN X J. Xiaoqinglong Decoction in the treatment of 30 cases of chronic obstructive pulmonary disease[J]. China Medicine and Pharmacy, 2011, 1(18): 73-80.
- [47] 李军林. 小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病发作期 39 例临床观察[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(28): 943-944.
LI J L. Clinical observation of Xiaoqinglong Decoction in the treatment of 39 cases of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Public Medical Forum Magazine, 2011, 15(28): 943-944.
- [48] 谢加富, 陈仕章, 秦平祥, 等. 小青龙汤配合基础治疗对慢性阻塞性肺病患者血氧饱和度的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2008(9): 5-6.
XIE J F, CHEN S Z, QIN P X. et al. Effect of Xiaoqinglong decoction combined with basic treatment on blood oxygen saturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2008(9): 5-6.
- [49] NAVARRO-NÚÑEZ L, LOZANO M L, MARTÍNEZ C. et al. Effect of quercetin on platelet spreading on collagen and fibrinogen and on multiple platelet kinases[J]. Fitoterapia. 2010, 81(2): 75-80.
- [50] 何依津, 张鹏志, 田海月, 等. 槲皮素通过 MAPK/ERK1/2 信号途径对 H9C2 细胞抗缺氧损伤的作用[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(20): 2220-2225.
HE Y J, ZHANG P Z, TIAN H Y. et al. Effect of quercetin on hypoxic injury of H9c2 cells through MAPK/ERK1/2 signaling pathway[J]. Journal of Third Military Medical University, 2021,

- 43(20): 2220-2225.
- [51] 司丽君, 王雪, 王林林, 等. 槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(27): 26-29+34.
 SI L J, WANG X, WANG L L, et al. Study on anti-inflammatory immunity and partial mechanism of Quercetin[J]. Chinese Medicine Guides, 2021, 18(27): 26-29+34.
- [52] CHEN F, ZHANG N, MA X, et al. Naringin alleviates diabetic kidney disease through inhibiting oxidative stress and inflammatory reaction[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143868.
- [53] KULASEKARAN G, GANAPASAM S. Neuroprotective efficacy of naringin on 3-nitropropionic acid-induced mitochondrial dysfunction through the modulation of Nrf2 signaling pathway in PC12 cells[J]. Mol Cell Biochem. 2015, 409(1-2): 199-211.
- [54] 雷晓青, 陈鳌, 刘毅, 等. 山萘酚药理作用的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(2): 61-62.
 LEI X Q, CHEN A, LIU Y, et al. Research progress on pharmacological action of kaempferol[J]. Trace elements and health research, 2017, 34(2): 61-62.
- [55] 何煜舟, 汪云开, 祝晨, 等. 山萘酚抗氧化作用研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(6): 499-501.
 HE Y Z, WANG Y K, ZHU C, et al. Research progress on Antioxidation of kaempferol[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2012, 22(6): 499-501.
- [56] GABAY O, SANCHEZ C, SALVAT C, et al. Stigmasterol: a phytoestrogen with potential anti-osteoarthritic properties[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(1): 106-116.
- [57] PANDITH H, ZHANG X, THONGPRADITCHOTE S, et al. Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF- κ B pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(2): 434-441.
- [58] JIANG B H, ZHENG J Z, LEUNG S W, et al. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor 1 α . Modulation of transcriptional activity by oxygen tension[J]. Biol. Chem, 1997, 272(31): 19253-60.
- [59] GUAN R, WANG J, LI D, et al. Hydrogen sulfide inhibits cigarette smoke-induced inflammation and injury in alveolar epithelial cells by suppressing PHD2/HIF-1 α /MAPK signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 105979.
- [60] DEY T, DUTTA P, MANNA P, et al. Cigarette smoke compounds induce cellular redox imbalance, activate NF- κ B, and increase TNF- α /CRP secretion: a possible pathway in the pathogenesis of COPD[J]. Toxicol Res (Camb), 2016, 5(3): 895-904.
- [61] 王鹏雁, 蒋明, 王昌明, 等. 脂多糖诱导下慢性阻塞性肺疾病大鼠模型远端肺动脉平滑肌细胞中 Toll 样受体 4 表达情况研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(21): 2603-2608.
 WANG P Y, JIANG M, WANG C M, et al. Expression of Toll like receptor 4 in distal pulmonary artery smooth muscle cells of rat model of chronic obstructive pulmonary disease induced by lipopolysaccharide[J]. Chinese general medicine, 2017, 20(21): 2603-2608. ㉞
- 备注: 本文的彩色图表可从本刊官网 (<http://lyspkj.ijournal.cn>)、中国知网、万方、维普、超星等数据库下载获取。