

基于数据挖掘及网络药理学探讨南北地域 新型冠状病毒肺炎证候分布及用药规律

彭欧阳¹, 李珮馨², 李际强³, 刘洁娟¹, 莫嘉浩¹, 姚倚琦¹, 张忠德³

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 广州 518033

3. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120

[摘要] 目的: 基于“因地制宜”理论, 分析新型冠状病毒肺炎南北防治方案中的方药差异, 阐明南北方新冠肺炎证候规律, 并探寻核心药物的作用机制。方法: 检索文献数据库中各省市新型冠状病毒肺炎防治方案。建立数据库进行统计学分析, 按照地域划分为南北两部分, 并分别进行数据挖掘分析, 得出南北方不同的证候方药规律, 并运用网络药理学分析核心药物作用机制。结果: 共检索到符合纳入标准的方案29篇。北方地区符合纳入标准的有90首方剂, 共得到132味中药, 频数≥25次的核心药物共有8味。南方地区共有109首方剂, 共得到198味中药, 频数≥25次的核心药物共有13味。北方地区证候中排名较前的为内闭外脱证、疫毒闭肺证、气阴两虚证; 南方地区证候排名较前的为内闭外脱证、湿热蕴肺证。经网络药理学分析预测核心药组“麻黄-苦杏仁-甘草”治疗新型冠状病毒肺炎的关键基因为肿瘤坏死因子(TNF)、过氧化氢酶(CAT)、凝血因子Ⅱ(F2); 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析结果排在前位的条目主要有新冠病毒致病通路、FcεRI信号通路、Toll样受体(TLR)信号通路等。结论: 湿邪是新型冠状病毒肺炎的核心致病因素, 北方侧重寒邪闭肺, 南方侧重湿热困阻, 而重症期均以“内闭外脱”为共性危象。核心药组“麻黄-苦杏仁-甘草”可能通过作用于TNF、CAT、F2等靶点, 调控TLR、FcεRI等信号通路而共同发挥治疗新冠病毒肺炎的功效。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 南北地域; 治疗方案; 核心药组; 数据挖掘; 网络药理学; 作用机制

[中图分类号] R254 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 06-0176-09

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.06.028

Exploration on Syndrome Distribution and Medication Rules of COVID-19 in Northern and Southern China Based on Data Mining and Network Pharmacology

PENG Ouyang¹, LI Peixin², LI Jiqiang³, LIU Jiejuan¹, MO Jiahao¹, YAO Yiqi¹, ZHANG Zhongde³

1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 2. The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 518033, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510120, China

Abstract: **Objective:** Guided by the theory of "therapy customized to local conditions," this study aims to analyze the differences in herbal prescriptions between COVID-19 prevention and treatment regimens issued in northern and southern China, elucidate the patterns of syndrome differentiation, and to investigate the mechanism of action of core herb combinations. **Methods:** Prevention and treatment regimens for COVID-19 from various provinces and cities

[收稿日期] 2025-02-11

[修回日期] 2025-12-17

[基金项目] 国家中医药管理局岐黄学者支持项目(2021年, 国中医药人教函[2022]6号); 广东省中医药局科研项目(20212083); 广东省中医院科研专项(E43643603)

[作者简介] 彭欧阳(1999-), 女, 在读硕士研究生。

[通信作者] 张忠德(1964-), 男, 教授, 主任医师。

were retrieved from literature databases. A database was established for statistical analysis. Data mining was conducted separately for the northern and southern regions to analyze the patterns of syndromes and herb prescriptions for COVID-19. Network pharmacology was employed to analyze the mechanism of action of the core herbs. **Results:** A total of 29 regimens meeting the inclusion criteria were retrieved. In the northern region, 90 prescriptions met the criteria, involving 132 Chinese herbs. Eight core herbs with a frequency of use ≥ 25 times were identified. In the southern region, 109 prescriptions were included, involving 198 herbs, with 13 core herbs appearing ≥ 25 times. The most common syndromes identified in the northern region were internal blockage and external collapse syndrome, epidemic toxin blocking the lung syndrome, and deficiency of both qi and yin syndrome. In the southern region, the top syndromes were internal blockage and external collapse syndrome, and damp-heat accumulating in the lung syndrome. Network pharmacology analysis predicted that the key targets of the core herb combination "Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma" for treating COVID-19 were tumor necrosis factor (TNF), catalase (CAT), and F2 isoprostane (F2). Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis indicated that the top pathways primarily included the Coronavirus disease-COVID-19 signaling pathway, Fc epsilon RI signaling pathway, and Toll-like receptor (TLR) signaling pathway. **Conclusion:** Pathogenic dampness is a core etiological factor in COVID-19. The syndrome type in the northern regions tended to be cold pathogen blocking the lung, while the in the southern regions tended to be damp-heat obstruction. However, the critical stage in both regions commonly manifests as "internal blockage and external collapse." The core herb combination Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma may exert therapeutic effects by acting on targets such as TNF, CAT, and F2, and regulating signaling pathways like TLR and Fc epsilon RI.

Keywords: COVID-19; Northern and southern China; Treatment regimens; Core herb combination; Data mining; Network pharmacology; Mechanism of action

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是指新型冠状病毒感染导致的急性呼吸道传染病,患者主要病变表现为发热、咳嗽干咳、乏力,伴有鼻塞、流涕、腹泻等症状。严重时出现呼吸困难、休克、酸中毒、凝血功能障碍及多器官功能衰竭等^[1-2]。“因地制宜、辨证分治”是中医学的核心治疗原则之一。自COVID-19疫情发生以来,我国中医药专家根据各地区发病人群的证候分布特征,积极编制出多个区域性中医药COVID-19防治方案,在临床抗击新冠病毒工作上起到重要支撑^[3]。数据挖掘是指搜集信息建立数据库,并从大量数据中提取出潜在规律的研究方法,近年来已被广泛应用于中医药证候特点与用药规律的科学研究中^[4]。网络药理学则是基于系统生物学理念,以“多靶点、多途径、多基因”的模式阐述药物治疗作用的新型学科^[5]。由于地域及病患特点的差异性,我国南北方COVID-19诊疗方法各有其特点。本文系统梳理各省、直辖市、自治区发布的最新版COVID-19中医药治疗方案,以南北地理分界线

为依据,分区域进行系统分析和数据挖掘,总结出南北地域各自的证候特征与方药配伍规律;并运用网络药理学分析核心药物作用机制,为后续的临床COVID-19疫情防控工作提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索国家及各省、自治区、直辖市的卫生健康委员会和中医药管理局官方网站,以及各中文数据库(中国知网、万方数据库、维普数据库),查找可纳入的国家层面与各地(本研究未纳入,港澳台地区)中医药防治方案或专家共识,各版方案中均选取最新版。

1.2 资料筛选 检索纳入国家卫生健康委员会及国家中医药管理局最新联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)》(以下简称国家方案);并检索纳入29个省、自治区、直辖市卫生健康委员会及中医药管理局制定的COVID-19中医药防治最新方案(以下均简称地方方案),具体见表1。

表1 29个COVID-19中医药防治最新方案明细

序号	南北划分	发布直辖市/省/自治区	发布时间	文件名
1		黑龙江	2020年2月26日	《黑龙江省新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(第三版)》
2		吉林	2021年1月19日	《吉林省新冠肺炎中医药防治方案 2021.1.19 版》
3		辽宁	2020年2月3日	《辽宁省新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案(试行第二版)》
4		内蒙古	2020年2月17日	《内蒙古自治区新型冠状病毒肺炎中医诊疗方案(试行第二版)》
5		北京	2020年6月16日	《北京市新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(试行第五版)》
6		天津	2020年2月20日	《天津市新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(试行第三版)》
7		河北	2020年1月30日	《河北省新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第二版)》
8	北方	河南	2020年1月27日	《河南新冠肺炎中医药预防方案》
9		山东	2020年2月19日	《《山东省新型冠状病毒肺炎中医诊疗方案(第二版)》》
10		新疆	2020年1月30日	《新疆维吾尔自治区新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案》
11		甘肃	2020年2月1日	《甘肃省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(试行第二版)》
12		青海	2020年2月24日	《青海省新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(试行第二版)》
13		宁夏	2020年1月28日	《宁夏回族自治区新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(试行)》
14		山西	2020年2月1日	《关于山西省中医药研究院(山西省中医院)治疗新冠肺炎医疗机构制剂的批复》
15		陕西	2020年2月1日	《陕卫中医发[2020]5号关于印发新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案(试行第二版)的通知》
16		海南	2020年3月5日	《海南省新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(试行第三版)》
17		广东	2020年2月18日	《广东省新型冠状病毒肺炎中医药治疗方案(试行第二版)》
18		云南	2020年2月11日	《云南省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(试行第二版)》
19		广西	2020年2月24日	《广西壮族自治区新型冠状病毒肺炎中医药治疗方案(试行第三版)》
20		贵州	2020年2月18日	《贵州省新型冠状病毒肺炎中医药防治参考方案(第二版)》
21		江西	2020年1月25日	《江西省新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(试行第三版)》
22	南方	福建	2020年2月19日	《福建省新型冠状病毒肺炎中医诊疗专家共识_第三版》
23		江苏	2020年2月19日	《江苏省新型冠状病毒肺炎中医辨治方案(试行第三版)》
24		湖南	2020年1月23日	《湖南省新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案(试行第二版)》
25		湖北	2020年2月26日	《湖北省中医院新型冠状病毒肺炎中医药防治方案_第三版》
26		四川	2020年2月26日	《四川省新型冠状病毒肺炎中医药防控技术指南(修订版)》
27		浙江	2020年2月9日	《浙江省新型冠状病毒肺炎中医药防治推荐方案_试行第四版》
28		上海	2020年2月24日	《上海市新型冠状病毒肺炎中医诊疗方案(试行第二版)》
29		重庆	2020年4月7日	《重庆市新型冠状病毒肺炎中医药预防推荐方案》

注：因安徽省方案未能检索以及西藏自治区方案属于藏医藏药范畴，故两地方案不予纳入；未能检索到山西省方案，以《关于山西省中医药研究院（山西省中医院）治疗新冠肺炎医疗机构制剂的批复》补充。

1.3 信息提取 ①方案基本信息：方案名称、发布时间、方案类别等；②根据较公认的南北分界（秦岭-淮河），将文献发布地区分为北方组（黑龙江、吉林、辽宁、内蒙古、北京、天津、河北、河南、山东、新疆、甘肃、青海、宁夏、陕西、山西）；南方组（海南、广东、云南、广西、贵州、江西、福建、江苏、湖南、湖北、四川、上海、浙江、重庆）。③诊治方案内容（证候认识、中医病因、病位、病机、分期及相应的治疗中药方剂、推荐用药等）。预防性方

案内容（适用人群、推荐预防处方等）。1.4 数据标准化 针对不同方案中相同中药名称和证候常拥有不同的表述的现象，需进行标准化处理，具体中药名称以《中华人民共和国药典》（2020年版）^[6]为首要参照标准，该版本未收录的药物参考《中华人民共和国药典》既往版本。如“生地黄”规范为“地黄”，“苡仁”“生薏苡仁”规范为“薏苡仁”。证候名称参考《中医诊断学》^[7]和《中医证候学》^[8]进行规范化处理，如“热毒壅肺证”“热毒袭

肺证”规范为“热毒郁肺证”，最终归纳为15个临床常用证型。

1.5 统计学方法 采用Microsoft Excel 2010对上述提取信息(各地方案基本信息、诊治分期、证候、推荐方剂、药物)进行描述性统计，并构建结构化数据库。在描述性统计基础上，运用SPSS Clementine 12.0、SPSS18.0 软件开展深度数据挖掘：通过Apriori、Ochiai算法分别进行关联规则分析。分析内容主要包括药物使用频次统计、核心药物配伍规律挖掘、药物四气五味及归经分析，并最终形成COVID-19防治的核心药组或关键药对。

1.6 网络药理学分析 对核心药组进行网络药理学分析，探讨核心药物对疾病的可能作用机制。在BATMAN-TCM数据库设置筛选条件(Score cutoff=80, cutoff of P-value=0.05)，检索并且提取核心药物的预测靶点。分别以“COVID-19”“Corona Virus Disease 2019”“Novel coronavirus pneumonia”为关键词，在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)分别检索COVID-19相关基因，合并检索结果后去除重复基因。将药物预测潜在靶点与疾病相关基因取交集映射，获得核心药组针对COVID-19的核心治疗靶点。将核心治疗靶点导入STRING在线平台(<https://string-db.org/>)构建蛋白-蛋白互作(PPI)网络图，去除孤立节点后，将网络数据导入Cytoscape 3.7.2软件进行可视化分析。并采用R语言对核心治疗靶点进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析，明确核心药组发挥作用的关键生物学过程与信号通路。

2 结果

2.1 中药治疗COVID-19的用药频次统计 共获得199首中药方剂，包括北方地域共录入90首方剂，南方地域共录入109首方剂。在COVID-19的中药治疗中，南北地域用药不同：①用药频次统计，北方地域方剂涉及132味中药，累计使用频率为986次，频数≥25次的核心药物共有8味，前5位分别是甘草、苦杏仁、麻黄、茯苓、石膏；南方地域方剂涉及198味中药，累计使用频率为583次，频数≥25次的核心药物共有13味，前5位分别是甘草、苦杏仁、麻黄、藿香、茯苓。对比发现，甘草、苦杏仁、麻黄、茯苓、石膏、藿香、半夏、陈皮等8味药物在两地核心药物列表表中共同出现，构成南北方共有的核

心用药。其中甘草、苦杏仁、麻黄在南北方方剂中出现频率均排名前3位，且三者在多组经典方剂(如麻杏甘石汤、小青龙汤等)中具有高共现关系，构成了治疗外感热病、咳嗽气喘等证候的常用药组。因此，本研究在综合用药频次与药物关联网络分析结果的基础上，将“麻黄-苦杏仁-甘草”确定为代表性核心药物组合，以此为对象开展后续有效成分及潜在靶点挖掘。②药性统计，北方地域的高频中药以温性、平和为主；南方地域的高频中药则以温性为主。③药味统计，北方地域的高频中药的药性以辛、苦、甘为主；南方地域的高频中药则以辛、苦为主。④归经统计，北方地域的高频中药涉及心经、肺经、脾经、胃经、大肠经、膀胱经等；南方地域的高频中药涉及肺经、脾经、胃经、大肠经、肾经等。见表2、表3。

2.2 中药治疗COVID-19的关联规则分析 运用Apriori算法对南、北方地域治疗COVID-19的8味高频中药进行关联规则分析，将条件设置为支持度≥20%，置信度≥50%，提升度>1，最大前项数设置为2。北方地域(见表4)关联规则按支持度降序排列，支持度最高的关联规则为“甘草→苦杏仁”(54.44%)。其余核心药对主要包括“苦杏仁→石膏”“苦杏仁→甘草”以及以茯苓为核心与半夏、陈皮、藿香、白术等形成的化湿祛痰类药对。南方地域(见表5)关联规则同样显示“甘草→苦杏仁”支持度最高(55.96%)。特色核心药对则包括“苦杏仁→麻黄”“苦杏仁→黄芩”及“麻黄→石膏”等，体现了在宣肺基础上强化清热(黄芩)的配伍倾向。此外，“藿香→厚朴”“藿香→苍术”等药对支持度也较高，凸显了化湿行气的配伍特点。

表2 北方地域治疗COVID-19高频药物频次统计(≥25次)

序号	药物	频次	性味	归经
1	甘草	49	甘、平	心、肺、脾、胃
2	苦杏仁	41	苦、微温	肺、大肠
3	麻黄	35	辛、微苦、温	肺、膀胱
4	茯苓	32	甘、淡、平	心、肺、脾、肾
5	石膏	32	甘、辛、大寒	肺、胃
6	藿香	30	辛、微温	肺、脾、胃
7	陈皮	29	辛、苦、温	肺、脾
8	半夏	28	辛、温	肺、脾、胃

表3 南方地域治疗COVID-19高频药物频次统计(≥25次)

序号	药物	频次	性味	归经
1	甘草	61	甘、平	心、肺、脾、胃
2	苦杏仁	51	苦、微温	肺、大肠
3	麻黄	43	辛、微苦、温	肺、膀胱
4	藿香	40	辛、微温	肺、脾、胃
5	茯苓	37	甘、淡、平	心、肺、脾、肾
6	黄芩	37	苦、寒	肺、胆、脾、大肠、小肠
7	半夏	35	辛、温	肺、脾、胃
8	苍术	32	辛、苦、温	肺、脾、胃
9	陈皮	32	辛、苦、温	肺、脾
10	石膏	31	甘、辛、大寒	肺、胃
11	厚朴	29	辛、苦、温	肺、脾、胃、大肠
12	连翘	27	苦、微寒	肺、心、小肠
13	薏苡仁	27	甘、淡、凉	脾、胃、肺

表4 北方地域治疗COVID-19高频药物关联规则分析(前10条)

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	提升度
苦杏仁	甘草	54.44	55.10	1.21
石膏	苦杏仁	45.56	65.85	1.85
甘草	苦杏仁	45.56	65.85	1.21
半夏	茯苓	35.56	65.63	2.11
白术	茯苓	35.56	59.38	2.32
陈皮	茯苓	35.56	65.63	2.04
藿香	茯苓	35.56	65.63	1.97
苦杏仁	石膏	35.56	84.38	1.85
甘草	石膏	35.56	68.75	1.26
甘草	茯苓	35.56	62.50	1.15

表5 南方地域治疗COVID-19高频药物关联规则分析(前10条)

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	提升度
苦杏仁	甘草	55.96	57.38	1.23
黄芩	苦杏仁	46.79	60.78	1.79
麻黄	苦杏仁	46.79	64.71	1.64
甘草	苦杏仁	46.79	68.63	1.23
石膏	麻黄	39.45	51.16	1.80
黄芩	麻黄	39.45	51.16	1.51
苦杏仁	麻黄	39.45	76.74	1.64
甘草	麻黄	39.45	62.79	1.12
厚朴	藿香	36.70	50.00	1.88
苍术	藿香	36.70	52.50	1.79

2.3 COVID-19证型分布 北方地域录入的90首方剂中，COVID-19证型中排名较前的为内闭外脱证、疫毒闭肺证、气阴两虚证；南方地域录入的109首方剂中，COVID-19证型排名较前的为内闭外脱证、湿热蕴肺证。值得关注的是，南、北方均高频次出现了湿热蕴肺证。为进一步明确“湿邪”在本次疫情中的致病地位，对所有占比大于1%的证型进行归类分析：在全部14项明确证型中，北方证候中包含湿邪这一病理因素的相关证型共有6个，包括湿热蕴肺证(5.56%)、寒湿郁肺证(6.67%)、湿毒郁肺症(1.11%)、湿邪郁肺证(3.33%)、湿阻中焦证(2.22%)、湿毒血瘀(1.11%)，6个证型占比求和为20.00%；南方证候中包含湿邪这一病理因素的相关证型共有5个，包括湿热蕴肺证(11.01%)、寒湿郁肺证(10.09%)、湿毒郁肺证(6.42%)、湿邪郁肺证(1.83%)、湿阻中焦证(1.83%)占比合计高达31.18%。南北合计，含湿证型总频次占比达51.18%，显著高于其他单一病机证型。见表6。

表6 南北地域COVID-19证型分布

序号	证候类型	北方频次	百分比(%)	南方频次	百分比(%)
1	内闭外脱证	13	14.44	13	11.93
2	湿热蕴肺证	5	5.56	12	11.01
3	寒湿郁肺证	6	6.67	11	10.09
4	疫毒闭肺证	11	12.22	11	10.09
5	肺脾气虚证	7	7.78	10	9.17
6	气阴两虚证	11	12.22	10	9.17
7	热毒郁肺症	4	4.44	7	6.42
8	湿毒郁肺症	1	1.11	7	6.42
9	热邪犯肺证	5	5.56	6	5.50
10	气营两燔证	1	1.11	3	2.75
11	湿邪郁肺证	3	3.33	2	1.83
12	湿阻中焦证	2	2.22	2	1.83
13	痰热蕴肺证	4	4.44	1	0.92
14	湿毒血瘀证	1	1.11	-	-
15	其他证型	16	17.78	14	12.84

注：其他证型是指除上述14种证型外占比<1%的其他证型。

2.4 网络药理学分析

2.4.1 核心药物组合有效成分及靶点 基于BATMAN-TCM数据库检索获得“麻黄-苦杏仁-甘草”药组的药物预测作用靶点368个；通过GeneCards数据库收集到COVID-19对应基因674个；对药物靶

点与疾病靶点进行交集分析,最终映射得到该药物组合治疗 COVID-19 的潜在治疗靶点 14 个。

2.4.2 PPI 网络构建与关键基因筛选 将 14 个交集靶点导入 STRING 在线平台,构建 PPI 网络图,如图 1;进一步去除网络中无相互作用的游离基因,将 PPI 网络信息导入 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化分析,并按照节点度值进行排序,如图 2。结果显示,度值排在前三的基因为肿瘤坏死因子(TNF)、过氧化氢酶(CAT)、凝血因子 II (F2),说明 TNF、CAT、F2 可能为“麻黄-苦杏仁-甘草”药组治疗 COVID-19 作用的核心靶点。

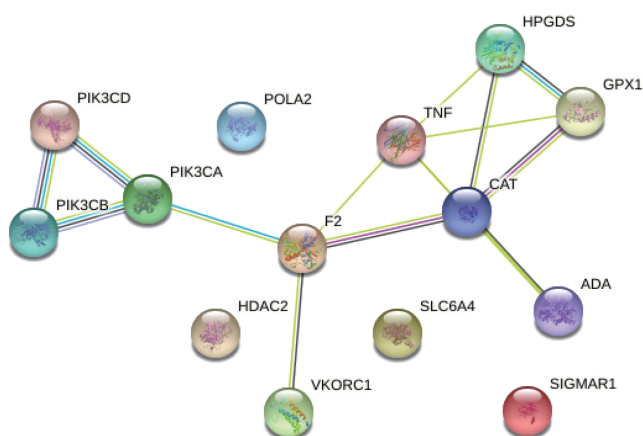
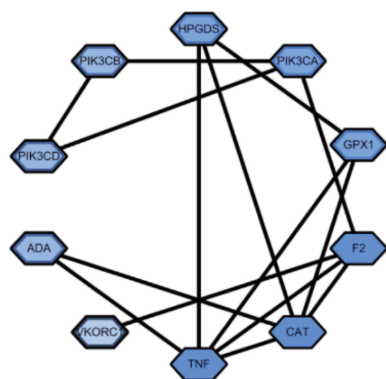


图1 核心药组治疗 COVID-19 潜在治疗靶点的 PPI 网络图

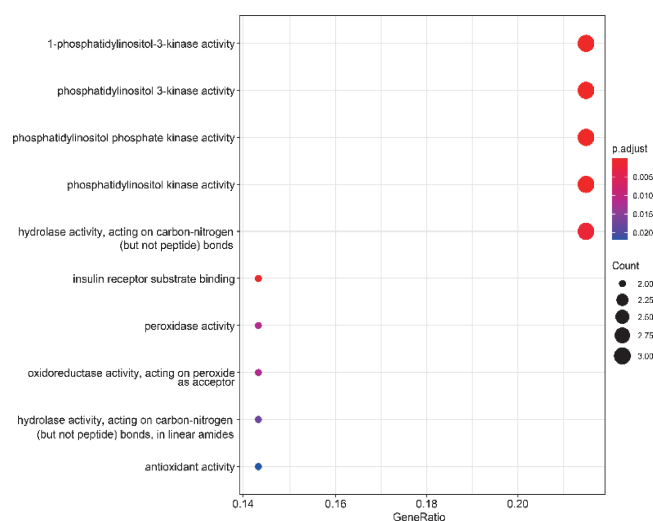


注:图中节点颜色深度与度值呈正相关,颜色越深表示度值越大。

图2 核心药组治疗 COVID-19 交集靶点按度值排序的 PPI 网络图

2.4.3 基因富集分析 将去除游离基因后获得的 PPI 网络核心靶点集进行 GO 生物学过程富集分析,取排名前 10 的条目进行展示(图 3)。排名前 4 的核心条目为 phosphatidylinositol 激酶活性(1-phosphatidylinositol kinase activity)、磷脂酰肌醇 3 激酶活性(phosphatidylinositol 3 kinase activity)、磷脂酰肌醇磷酸激酶活性(phosphatidylinositol phosphate kinase activity)、水解酶活性(hydrolase activity, acting on carbon-nitrogen)。

上述结果提示,“麻黄-苦杏仁-甘草”药组对应核心靶点集可能通过调节激酶活性有关的生物学过程发挥作用。进一步开展 KEGG 通路富集分析,取排名前 20 的通路进行展示(图 4),核心通路为冠状病毒病 -COVID-19 (Coronavirus disease-COVID-19) 信号通路、Toll 样受体信号通路、FcεRI 信号通路、T 细胞受体信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等。



注:纵轴代表通路名字,横轴代表 GeneRatio;气泡越大代表该通路基因富集数量越多,气泡颜色越深代表富集程度越显著,即 P 值大小。

图3 核心药组治疗 COVID-19 核心靶点集 GO 生物学过程富集前 10 结果图

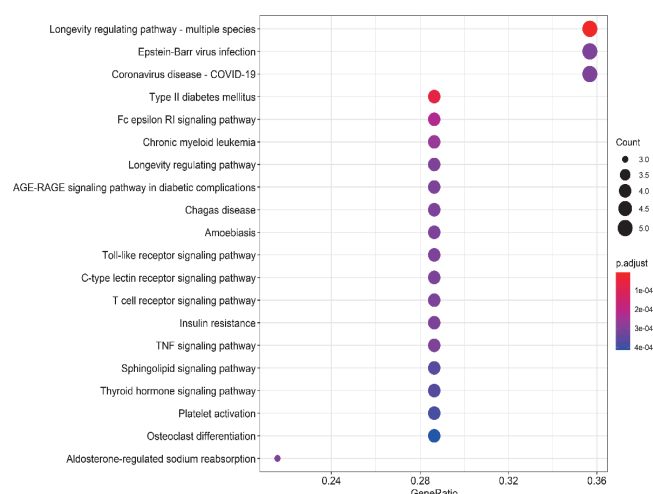


图4 核心药组治疗 COVID-19 核心靶点集 KEGG 通路富集前 20 结果图

3 讨论

COVID-19具有高度传染性与致病性,中医学将其归属于疫病范畴,认为其核心病因为外感“疫戾”之邪^[9]。在此次新冠疫情防控工作中,中医药深度参与并展现出显著疗效。基于“因地制宜”治疗原则,各省、直辖市及自治区卫生行政管理部门根据地域气候特征及人群体质差异、疫情流行特点,相继出台中医药防治方案^[10]。本研究系统梳理了全国29个省级行政区发布的中医药防治方案,通过数据挖掘解析南、北地域COVID-19证候分布与核心用药规律,并运用网络药理学初步揭示核心药物组合的作用机制,旨在为临床精准化、区域化防治提供理论依据。

3.1 以“肺脾同治,解表化湿”为主要治法 对南北两地高频药物统计结果进行对比分析发现,甘草、苦杏仁、麻黄、茯苓、石膏、藿香、半夏、陈皮这8味药物在两地核心用药中均同时出现,可视为南北方治疗COVID-19的共有核心药物。其中,甘草、苦杏仁、麻黄、石膏在两地频次均高居前列。进一步的关联规则分析显示,这些核心药物在配伍上形成了具有地域特点的药对组合。在北方,核心药对表现为“苦杏仁-甘草”“苦杏仁-石膏”及“石膏-苦杏仁”等,其高频配伍恰好构成了《伤寒论》名方麻杏石甘汤的组方骨架。该方以麻黄辛温解表、宣肺平喘,石膏辛甘大寒、清泻肺热,两者相制为用,清宣并施;苦杏仁苦降肺气,协同麻黄宣降相因;甘草调和诸药、益气和中。全方共奏辛凉疏表、清肺平喘之效,符合COVID-19表邪未解、肺热壅盛的核心病机。现代药理研究亦支持麻杏石甘汤通过调控病毒感染、炎症反应等多条通路发挥抗新型冠状病毒感染作用^[11]。在南方,除“苦杏仁-甘草”这一基础药对外,还高频出现了“麻黄-苦杏仁”“麻黄-石膏”及“麻黄-黄芩”等组合,体现了在麻杏石甘汤基础上,更注重配伍黄芩以加强清肺燥湿的南方特色。另一方面,共有核心药物中的藿香、茯苓、半夏、陈皮均属化湿类药物。其中藿香芳香化湿,茯苓利水渗湿,半夏燥湿化痰,陈皮理气健脾祛湿,四药共奏健脾燥湿、理气化痰之功。关联规则亦显示,在北方,茯苓与半夏、陈皮、藿香的配伍支持度均较高(均为35.56%),凸显了以茯苓为中心进行化湿祛痰的组方思路。

对上述8味共有高频药物的归经进行统计,结果显示其归经主要集中于肺经、脾经与胃经,部分药物兼归大肠经、膀胱经。这从药性角度印证了“肺脾同治”的核心治法。肺主通调水道,脾主运化水湿,二者协同构成水液代谢之轴心;湿邪为患,既可困阻脾阳致运化失司、水湿停聚成痰,亦可上贮于肺、壅遏肺气。因此,组方以麻黄、苦杏仁、石膏直入肺经宣降肺气、解表以开通水之上源;同时配伍藿香、茯苓、半夏、陈皮入脾、胃经醒脾化湿、运脾燥痰以绝生痰之源,通过肺脾协同调节水液代谢与气机升降,标本兼治湿毒壅肺之证^[12]。另外,南方特色用药则在上述药物基础上增加了黄芩以清肺燥湿、苍术燥湿健脾、厚朴行气燥湿、连翘清热解毒散结、薏苡仁健脾渗湿,凸显了其更侧重清热燥湿、健脾利湿的组方思路,这与南方地域多湿热的气候特性密切相关。

3.2 体现“湿邪为要,重症趋同”的证候特征 中医证候统计分析结果提示南北方直接包含“湿”的相同证型共计5项,即湿热蕴肺证、寒湿郁肺证、湿毒郁肺证、湿邪郁肺证及湿阻中焦证,且“湿邪”的证型占比显著,说明“湿邪”是贯穿南北方新型冠状病毒感染中医证候的核心病理因素,证实了湿邪致病在全国范围内的普遍性。

南北差异主要体现在湿邪的兼夹特性:南方以湿热蕴结为主,契合其地域多雨湿热的气候特点,临床观察也表明,以武汉为代表的南方地区患者湿热症状突出^[13]。因此,南方方案更倾向于选用如藿朴夏苓汤等祛湿清热方剂,体现了石寿棠“热从湿中而起,湿不去则热不除”的治疗思想^[14]。而北方则寒湿郁阻更为多见,与其相对寒燥的环境相关。值得注意的是,南北方证候中,内闭外脱证均位列证候频次之首。这表明新型冠状病毒肺炎起病急骤、传变迅速,多可进展至危重症阶段,出现神昏、肢厥、大汗淋漓、脉微欲绝等闭脱危象,提示要警惕疾病动态演变,强调需早期积极干预,以阻断或延缓向危重症的转化。

3.3 核心药组“麻黄-苦杏仁-甘草”的作用机制探析 数据挖掘结果显示,“麻黄-苦杏仁-甘草”是南北方共同的核心高频药组,三药配伍恰合古方三拗汤的药物组成。三拗汤出自《太平惠民和剂局方》,麻黄宣肺散邪平喘、苦杏仁降气止咳平喘、甘草调

和缓急，三药相伍，共奏宣肺散邪、降气平喘之功。现代药理研究证实其具有镇咳、祛痰、平喘、抗炎、抗菌抗病毒等多重活性，临床常用于哮喘、咳嗽等呼吸道疾病^[15]。网络药理学分析预测“麻黄-苦杏仁-甘草”药组抗新型冠状病毒肺炎的分子机制提供了以下思路：

通过关键靶点预测筛选出核心靶点TNF、CAT、F2。TNF主要由巨噬细胞分泌，是炎症风暴的核心介质。过度释放可导致组织损伤、休克和多器官衰竭^[16]，这与新型冠状病毒肺炎重症病理高度相关，调控TNF是抗炎治疗的重要靶点。CAT是重要的抗氧化酶，清除过氧化氢保护细胞免受氧化应激损伤。新型冠状病毒肺炎感染可诱发强烈的氧化应激，损伤肺组织^[17]。CAT的保护作用可能有助于减轻肺损伤。F2是凝血级联反应的核心因子，将纤维蛋白原转化为纤维蛋白形成血栓。同时，其在炎症反应、内皮功能调节中也发挥作用^[18]。新型冠状病毒肺炎患者常出现凝血功能异常和血栓并发症，调控凝血通路至关重要。

KEGG分析富集结果中与新型冠状病毒肺炎免疫炎症反应和病毒效应密切相关的通路有：Coronavirus disease-COVID-19通路、FcεRI信号通路、Toll样受体(TLR)信号通路等。根据现有文献研究，冠状病毒肺炎通路直接指向病毒感染相关的宿主反应通路。Toll样受体(TLR)是天然免疫的关键模式识别受体，识别病原相关分子模式，如病毒RNA，启动炎症因子释放和抗病毒免疫应答。TLR信号过度激活是新型冠状病毒肺炎炎症风暴的重要驱动因素^[19]。FcεRI信号通路是高亲和力IgE受体通路，主要介导I型超敏反应，促进肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒释放组胺、白三烯等炎症介质^[20-21]，可能参与新型冠状病毒肺炎相关的炎症反应和免疫调节。

综合靶点与通路分析，三拗汤治疗新型冠状病毒肺炎的潜在作用机制可能在于：通过调控TNF、CAT、F2等关键基因，干预TLR、FcεRI等核心信号通路，从而调节过度免疫炎症反应(抑制炎症风暴)、减轻氧化应激损伤、改善凝血功能紊乱，最终达到缓解症状、控制病情进展的效果。GO富集提示其对激酶活性的调节(如磷脂酰肌醇激酶)也值得进一步研究，这些激酶常位于上述信号通路的上游。

本研究基于“因地制宜”理论，通过数据挖掘

揭示了我国南北方新型冠状病毒肺炎中医药防治方案在证候分布与核心用药上的区域特征：湿邪是其核心致病因素，北方侧重寒邪闭肺，南方侧重湿热困阻，而重症期均以“内闭外脱”为共性危象；核心方药以麻杏石甘汤化裁为基础，辅以健脾化湿之品，南方更强调清热燥湿。网络药理学预测核心药组“麻黄-苦杏仁-甘草”可能通过作用于TNF、CAT、F2等靶点，调控TLR、FcεRI等信号通路，发挥抗炎、抗氧化、调节凝血与免疫的作用。这些发现不仅印证了“因地制宜”原则在抗疫实践中的应用价值，也为深入理解核心方药的作用机制和优化区域化诊疗方案提供了科学依据。未来研究可结合体外实验、动物模型及临床观察，进一步验证这些预测靶点和通路，并探索基于地域特点的精准化中西医结合治疗方案。

[参考文献]

- [1] 洪日, 范文雯, 侯秋科. 中医辨证论治新型冠状病毒肺炎心得体会[J]. 新中医, 2024, 56(19): 179-182.
- [2] 周荣锋, 孙恺, 徐芳, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情中国防治政策变迁[J]. 复旦学报(医学版), 2024, 51(1): 109-114.
- [3] 艾香英, 罗纯, 林路平, 等. 广州市新型冠状病毒肺炎中西医结合治疗疗效[J]. 中国热带医学, 2020, 20(8): 746-750.
- [4] 伍嘉仪, 翁衡, 郑玮琳, 等. 基于中医药大数据智能处理与知识服务系统探析经行头痛临床特征与方药规律[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(9): 1808-1815.
- [5] 许伟, 白明, 苗明三. 基于数据挖掘和网络药理学探讨前列腺增生用药规律及潜在作用机制[J]. 中药药理与临床, 2021(1): 1-22.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019.
- [7] 邓铁涛. 中医诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [8] 李洪成, 李新平, 李新晔. 中医证候学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013.
- [9] 朱广领, 崔应麟, 黄琳, 等. 中医治疗新型冠状病毒肺炎发热案例3则[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(19): 77-80.
- [10] 赵士博, 姜皓, 张艺馨, 等. 新冠肺炎中医药诊治预防及地区治疗特色研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(17): 1896-1901.
- [11] 张宏亮, 黄振光, 蒋霞, 等. 基于网络药理学研究加减麻杏石甘汤治疗重型新冠肺炎的作用机制[J]. 中药材, 2020(7): 1777-1783.
- [12] 渠源, 王国玉, 贾新华. 基于“因地制宜”探讨新型冠状病毒肺炎处方用药规律[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(11): 1141-1146.
- [13] 王森, 吕文亮, 张涵灵, 等. 2546例新型冠状病毒奥密克戎变

- 异株感染康复期患者流行病学调查的中医临床证候规律[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(4): 2081-2086.
- [14] 汪彬, 李伟霞, 王晓艳, 等. 《中医方剂大辞典》含柴胡防疫组方规律分析及核心药对治疗新型冠状病毒肺炎作用机制研究[J]. 中国药业, 2024, 33(9): 75-83.
- [15] 曹邦卿, 吴支喜, 刘大明, 等. 加味三拗汤治疗支气管哮喘急性发作(寒哮证)的疗效及对肺功能的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(65): 138-139.
- [16] 胡维, 朱毅, 张传涛, 等. 新型冠状病毒肺炎患者病毒核酸“持久阳性”的中医病机初探[J]. 成都中医药大学学报, 2023, 46(2): 1-3.
- [17] 韩咏, 庞玉生. 儿童新型冠状病毒感染相关心肌损害/心肌炎临床特点[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(3): 211-216.
- [18] 俞小娟, 王安, 陈奔, 等. 新型冠状病毒中和抗体生物学活性的测定[J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(4): 353-362.
- [19] 关亚男, 孙建利, 王久吉, 等. 脓毒症Toll样受体信号通路和细胞免疫炎症因子水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2021(4): 486-491.
- [20] 贾东晨, 吴舟一, 于鹏丽. 新型冠状病毒中和抗体类药物的研究进展与药学评价[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(24): 2495-2500.
- [21] 李亚飞, 王莹莹, 朱琳, 等. 河南省居民2023年新型冠状病毒重复感染相关基础性疾病患病情况调查[J]. 中国公共卫生, 2023, 39(10): 1300-1303.
- [责任编辑: 冯天保, 蒋维超(英文)]

《新中医》杂志征稿

《新中医》是由广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的中医药学术期刊, 1969年创刊。标准刊号: ISSN 0256-7415, CN 44-1231/R, 2020年由原月刊改为半月刊, 期刊代号, 国内: 46-38, 国外: SM186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范, 对来稿做出如下要求。

一、征稿内容 实验研究、网络药理学、用药规律、文献综述、经方古方、临床证治、肿瘤研究、针灸推拿、调研报告、思路方法、名医传承、古籍研究、临证医案等。

二、来稿要求 主题鲜明, 论点明确, 论据充分, 文字精炼, 内容真实, 资料可靠, 数据准确, 数据比较应做统计学处理。

三、来稿格式 参照本刊格式。

四、投稿方式 在线投稿。投稿时需同时上传单位投稿证明。网址: <http://xzy.ijournal.cn>。

五、文责自负 作者如有侵权行为, 本刊不负连带责任。署名人顺序由作者决定。依照《著作权法》, 本刊对文稿有修改权、删节权, 修改稿未按时寄回视作自动撤稿。

六、稿件采用 需与编辑部签订论文著作权转让书。