doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.002

·论著·

基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗腺样体肥大的用药规律及核心中药作用机制

刘苗苗,袁振华,张蔷,王俊宏(北京中医药大学东直门医院,北京　100007)

[摘要]**目的**:为中医药治疗腺样体肥大提供参考。**方法**:检索中国知网、万方、维普数据库等,收集 2008-2022 年以中医药治疗腺样体肥大的文献,筛选文献并提取中药方剂,对方剂的药物频次、四气五味、关联规则等进行分析,获取核心药对。通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)获取核心药对的化学成分及靶点,通过 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库获取疾病靶点,基于 Cytoscape 3.9.1 软件构建中药核心药对-有效活性成分-疾病-靶点网络图并进行拓扑分析。借助 Venny 平台获取疾病与药物交集靶点,运用 STRING 数据库、DAVID 6.8 数据库进行机制分析。**结果**:筛选得到方剂 100 首,药物 176 味,其中使用频次≥15 次共 26 味;关联度规则挖掘出"辛夷-苍耳子-夏枯草"置信度最高。对"辛夷-苍耳子-夏枯草"进行网络药理分析,活性成分主要为槲皮素、木犀草素、山柰酚、豆甾醇和β-谷甾醇,蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析结果显示关键靶点有白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白激酶 B1(AKT1)、重组血管内皮生长因子(VEGFA)、胱天蛋白酶 3(CASP3)等,基因本体论(GO)富集分析结果共计 925 条,京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集通路主要涉及晚期糖基化终末产物-糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)信号通路、IL-17 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路等。**结论**:中医药治疗腺样体肥大主要的核心药对为"辛夷-苍耳子-夏枯草",通过多成分、多靶点、多途径治疗腺样体肥大,其机制可能是调控 PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、AGE-RAGE 信号通路等生物信号通路来抑制炎症因子的释放,调控细胞增殖和凋亡。

[关键词]腺样体肥大;数据挖掘;网络药理学;中医药
[中图分类号]R917　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)02-0004-07

Exploration of Medication Rules and Core Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Adenoidal Hypertrophy Based on Data Mining and Network Pharmacology

Liu Miaomiao, Yuan Zhenhua, Zhang Qiang, Wang Junhong (*Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100007, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To provide reference for promoting the treatment of adenoid hypertrophy with traditional Chinese medicine. **Methods**: Literature with traditional Chinese medicine in the treatment of adenoid hypertrophy were retrieved from CNKI, Wanfang and VIP databases from 2008 to 2022. Literature were screened and traditional Chinese medicine prescriptions were extracted. The drug frequency, four properties and five flavors and association rules of the prescriptions were analyzed to obtain the core drug pairs. Chemical components and targets of core drug pairs were obtained through traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), and disease targets were obtained through GeneCards, OMIM and DisGeNET databases. Network diagram of core drug pairs-active components-disease-targets was constructed and topological analysis was performed based on Cytoscape 3.9.1 software. Venny platform was used to obtain the intersection targets of diseases and drugs, STRING and DAVID 6.8 databases were used for mechanism analysis. **Results**: Totally 100 prescriptions and 176 drugs were screened, among which 26 drugs were used ≥15 times. According to the correlation rule, the confidence of "flos magnoliae-fructus xanthii-selfheal" was the highest. The network pharmacological analysis of "flos magnoliae-fructus xanthii-selfheal" was conducted, and the main active components were quercetin, luteolin, kaempferol, stigmasterol and β-sitosterol. Protein-protein interaction (PPI) network analysis results showed that the key targets were interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF), AKT1, vascular endothelial growth factor A (VEGFA), and CASP3. A total of 925 gene ontology (GO) enrichment results were obtained. Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment pathway mainly included advanced glycosylation end products-receptors of advanced glycosylation end products (AGE-RAGE) signaling pathway, IL-17 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, TNF signaling pathway and other signaling pathways. **Conclusion**: The main core drug pair of traditional Chinese medicine in the treatment of adenoid hypertrophy is "flos magnoliae-fructus xanthii-selfheal", which is a multi-component, multi-target, multi-pathway treatment for adenoid hypertrophy. Its mechanism may be to regulate PI3K-Akt signaling pathway, IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway and other biological signaling pathways to inhibit the release of inflammatory factors and regulate cell proliferation and apoptosis.

[**Keywords**] adenoid hypertrophy; data mining; network pharmacology; traditional Chinese medicine

基金项目:北京中医药大学王俊宏教学名师工作坊课题,编号 MSGZF-201818。
作者简介:刘苗苗(1995.03-),女,博士,医师,主要从事中医药防治儿童呼吸及神经系统疾病研究,E-mail:liummbucm@163.com。
通信作者:王俊宏(1963.08-),女,博士,主任医师,主要从事中医药防治儿童呼吸及神经系统疾病研究,E-mail:drjhwang@bucm.edu.cn。

腺样体,又称咽扁桃体或增殖体,位于鼻咽顶部,是咽淋巴内环的一部分,参与人体的免疫调节。生理情况下,腺样体随着儿童的生长发育而增殖,2~6 岁时是其增殖旺期,10 岁以后则逐渐萎缩[1]。若腺样体受到炎症的刺激,出现病理性增殖肥大,称为腺样体肥大(adenoidal hypertrophy,AH)。AH 已经成为儿童耳鼻喉科常见疾病,据统计,其发病率可达 34%[2]。若未及时治疗,肥大的腺样体堵塞上呼吸道,则会引起各种临床症状,如鼻塞、张口呼吸、打鼾等,甚至会出现分泌性中耳炎、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、腺样体面容等并发症,严重影响儿童的生长发育及心理健康[3-5]。目前西医首选治疗是手术切除,但手术存在术后复发、椎前淋巴结炎、术后呼吸困难、鼻咽粘连等并发症[6-7]。中医药治疗 AH 效果显著,不良反应较小,安全性高[8]。但中医药的治疗多基于临床医师个人经验,缺乏相关用药规律及机制的深入研究,因此受到限制。本文通过数据挖掘探索中医药治疗 AH 的用药规律,并进行网络药理学研究分析,旨在为中医药治疗 AH 临床用药和可能的作用机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国知网、万方、维普数据库等,以“腺样体肥大”“中医”“中药”为主题词或关键词,选取 2008-2022 年公开发表的以中医药治疗 AH 的文献。纳入标准:(1)明确诊断为 AH,中医证型不限;(2)研究类型包括临床试验、理论探讨、名医经验、个案报道等;(3)治疗以中药口服为主,可以单用或联合应用西药、针灸等其他治疗;(4)方剂组成完整,疗效明确;(5)仅纳入主方全部药物;(6)对于不同中医证型的方剂全部纳入;(7)同一研究者或研究团队应用的同一处方,纳入发表时间最近者。排除标准:(1)综述、系统评价、动物实验、会议论文等;(2)重复发表;(3)AH 伴其他疾病。

1.2 数据处理

参照《中华人民共和国药典》(2020 年版)[9]和《中药学》(第 9 版)[10]对原始中药进行规范处理,如“双花”统一为“金银花”、“生白术”统一为“白术”、“酒大黄”统一为“大黄”等,对于临床中无法使用或者现在未使用的药物予以舍弃,如“穿山甲”等。

1.3 统计学方法

将药物名称及剂量进行规范化处理后,录入 Excel 软件建立中药数据库。采用 Excel 进行药物频次及高频药物用量统计分析,SPSS Modeler 18.0 软件对中药数据进行关联规则分析,挖掘中医药治疗 AH 的核心药对。

1.4 网络药理学研究

1.4.1 核心药对化学成分靶点和疾病靶点筛选 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology,TCMSP,http://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php)[11],设置口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18 进行核心药对的活性成分筛选,并在 UniProt 数据库(https://www.uniprot.org/)进行 Gene Symbol 标准化命名。以“adenoid hypertrophy”为检索词,在 GeneCards 数据库(https://www.genecards.org/)、OMIM 数据库(https://www.omim.org/)、DisGeNET 数据库(https://www.disgenet.org/search)进行检索,整合去重后获得 AH 相关的基因靶点。

1.4.2 核心药对-有效活性成分-疾病-靶点网络构建 将核心中药成分与疾病靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建中药核心药对-有效活性成分-疾病-靶点网络图并进行拓扑分析。

1.4.3 核心药对与疾病共同靶点筛选及蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将核心药对有效成分的靶点去重后与 AH 的靶点导入 Venny 2.1(https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/),得到共同靶点并绘制韦恩图。将上述交集靶点利用 STRING 数据库(https://www.string-db.org/)构建 PPI 网络,并通过 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化分析,筛选关键靶点蛋白。

1.4.4 基因本体论(GO)富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将核心药对与 AH 交集靶点导入 DAVID 6.8 数据库(https://david.ncifcrf.gov/),对其进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析[12]。最后运用“微生信”在线工具(http://www.bioinformatics.com.cn/)进行可视化处理,得到气泡图及柱状图。

2 结果

2.1 数据挖掘结果分析

2.1.1 中药频次统计 根据纳入及排除标准筛选后,共得到文献 87 篇,中药处方 100 张,共计 176 味中药,总频次为 1 206 次,其中使用频次≥15 共 26 味。根据药物四气五味与归经进行统计,四气以“寒”为主,五味以“苦”为主,归经以“肺经”为主。见表 1~3。

表 1 中药频次分析

序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次
1	甘草	58	14	牡蛎	22
2	辛夷	45	15	僵蚕	21
3	夏枯草	43	16	黄芪	20
4	浙贝母	42	17	半夏	19
5	桔梗	34	18	陈皮	19
6	玄参	31	19	山慈菇	19
7	苍耳子	30	20	金银花	18
8	黄芩	30	21	连翘	18
9	川芎	28	22	蒲公英	17
10	茯苓	28	23	蝉蜕	16
11	白芷	27	24	石菖蒲	16
12	赤芍	27	25	皂角刺	16
13	白术	23	26	当归	15

表 2　中药性味分析

序号	四气	频次	五味	频次
1	寒	78	苦	82
2	温	49	甘	81
3	平	37	辛	67
4	凉	9	咸	15
5	热	2	酸	12

表 3　中药归经分析

序号	归经	频次	序号	归经	频次
1	肺	94	7	大肠	20
2	肝	76	8	小肠	11
3	胃	70	9	胆	10
4	脾	59	10	膀胱	10
5	心	39	11	心包	3
6	肾	37	12	三焦	1

2.1.2　组方规律分析　利用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件对所获得的中药进行关联规则分析，设置可显示最大链接数 80，弱链接上限 15，强链接下限 35。并将获得数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件中，进行高频药物复杂网络分析。线条粗细表示药物之间关联强弱，见图 1。使用 Apriori 算法建模，进一步对高频药物进行分析，设置最低条件支持度≥15%、最小规则置信度≥80%，最大前项数 5，按置信度从高到低排序，得到 10 条结果，见表 4。结合高频药物和关联规则结果，推测“辛夷-苍耳子-夏枯草”为 AH 的核心药对，应用此药对进行网络药理学机制分析。

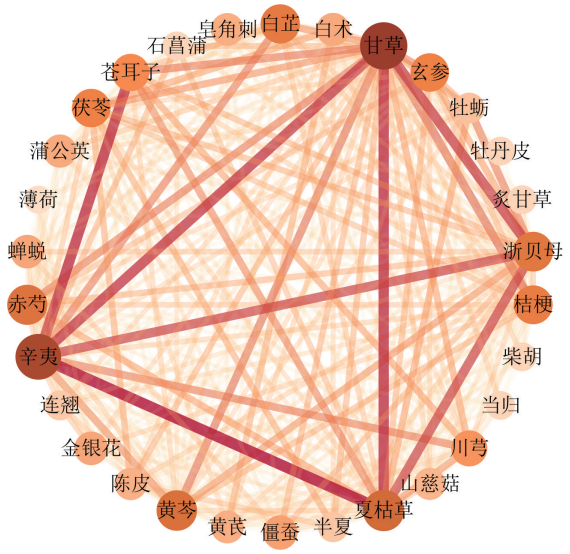


图 1　高频药物关联网络

表 4　关联分析核心药物组合

后项	前项	支持度/%	置信度/%
辛夷	苍耳子和夏枯草	17.0	94.12
辛夷	川芎和夏枯草	16.0	87.50
辛夷	苍耳子	30.0	86.67
浙贝母	牡蛎和夏枯草	15.0	86.67
辛夷	川芎和苍耳子	15.0	86.67
辛夷	苍耳子和甘草	18.0	83.33
浙贝母	牡蛎	22.0	81.82
辛夷	石菖蒲	16.0	81.25
辛夷	黄芩和浙贝母	16.0	81.25
浙贝母	牡蛎和甘草	15.0	80.00

2.2　网络药理学结果分析

2.2.1　辛夷-苍耳子-夏枯草药对活性成分靶点和疾病靶点筛选　通过 TCMSP 数据库检索辛夷、苍耳子和夏枯草的活性成分及靶点，根据 OB≥30%，DL≥0.18 筛选出辛夷 19 个活性成分，150 个靶点，苍耳子 11 个活性成分，118 个靶点，夏枯草 11 个活性成分，377 个靶点。再经过 Uniprot 数据库进行标准化，去重整理后共获得 206 个靶点。利用 GeneCards 数据库、OMIM 数据库和 DisGeNET 数据库检索 AH 的基因靶点，整合去重后获得 962 个靶点。

2.2.2　核心药对-有效活性成分-疾病-靶点网络构建　将核心药对的有效成分和靶点、疾病的靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件中，得到药物-活性成分-疾病-靶点作用靶点网络图（图 2）。共有 144 个节点、430 条边，对网络进行拓扑分析，节点大小根据节度值（degree）排列，degree 表示该成分与作用靶点的关联个数，节点越大代表其与网络中其他节点的关联度越高。Degree 排序前 5 的药物成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚、豆甾醇和 β-谷甾醇分别可与 87、42、34、21、17 个靶蛋白产生相互作用。

2.2.3　核心药对与疾病共同靶点筛选及 PPI 网络构建　将 206 个核心药物靶点与 962 个 AH 靶点导入 Venny 2.1 在线软件，得到交集靶点基因共 110 个，获得的核心药物与 AH 交集基因即为核心药物治疗 AH 的潜在作用靶点（图 3）。将上述 110 个交集靶点导入 STRING 数据库，得到蛋白质的相互作用关系及各靶点之间 PPI 网络图，共有 110 个节点，2 284 条边，平均 degree = 41.5。再将数据导入 Cytoscape 3.9.1，自带应用程序 CytoNCA 对 PPI 网络节点的集中性进行筛选，节点越大，颜色越深，则 degree 越高，得到白细胞介素 6（IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF）、蛋白激酶 B1（AKT1）、重组血管内皮生长因子（VEGFA）、胱天蛋白酶 3（CASP3）等关键靶点（图 4）。

2.2.4　GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析　利用 DAVID 6.8 数据库处理上述交集的 110 个靶点基因，进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 富集分析结果共计 925 条，生物学过程（BP）732 条、细胞组成（CC）67 条、分子功能（MF）126 条。根据 P 值大小排序，分别筛选出前 10 名，利用“微生信”在线工绘制柱状图（图 5）。其中生物过程主要涉及基因表达的正向调控、药物反应、细胞凋亡过程的负调控等；分子功能主要涉及细胞外空间、细胞核、核浆、膜筏等；细胞组分主要涉及酶结合、蛋白结合、蛋白激酶活性和结合、细胞因子活性等。KEGG 通路富集见图 6，可见辛夷-苍耳子-夏枯草治疗 AH 涉及 PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、晚期糖基化终末产物-糖基化终末产物受体（AGE-RAGE）、p53 信号通路等生物学信号通路，表明辛夷-苍耳子-夏枯草在多条通路同时发挥治疗 AH 的作用，尤其与炎症和细胞增殖凋亡密切相关。

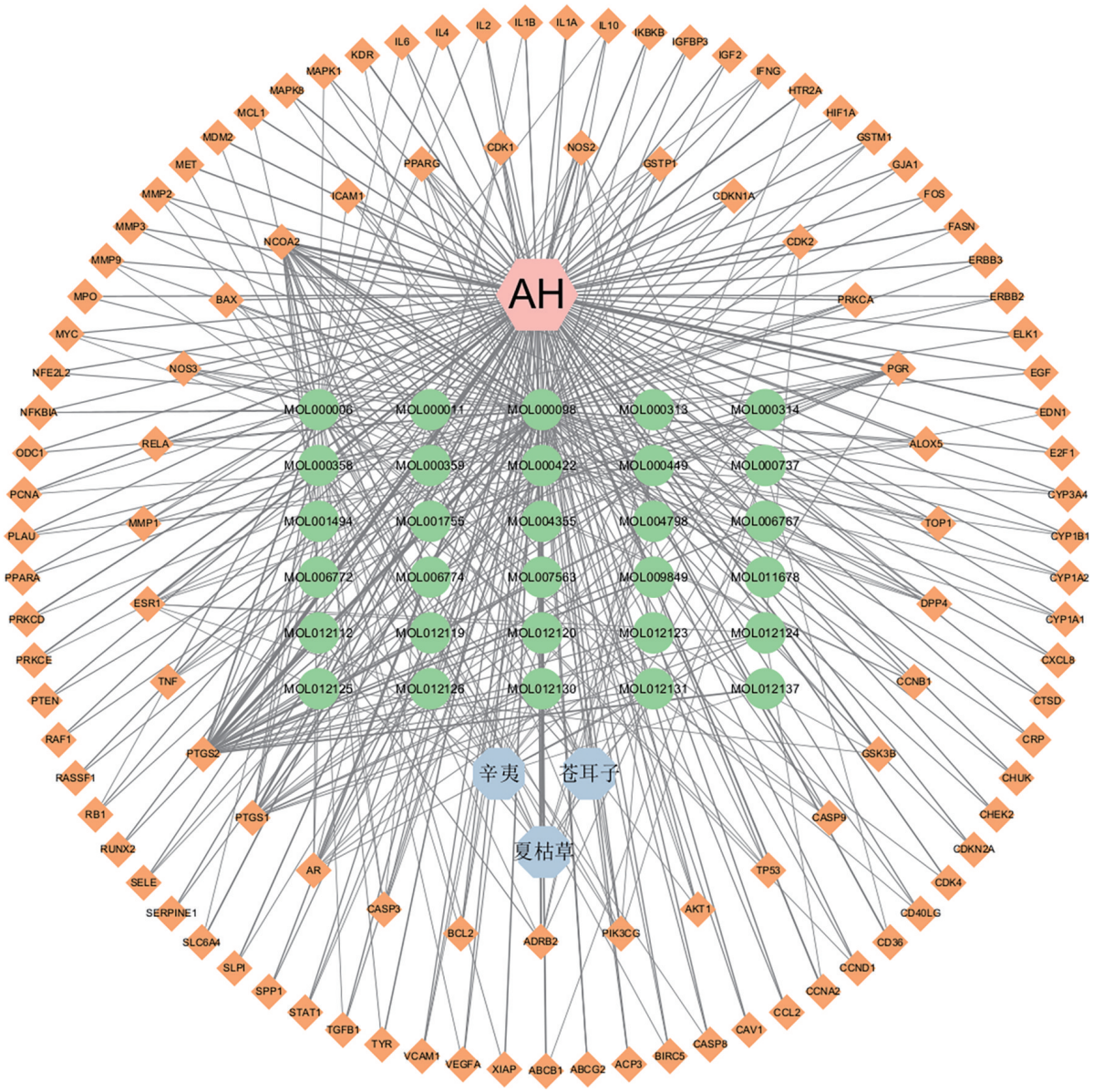


图 2　药物-活性成分-疾病-靶点网络图

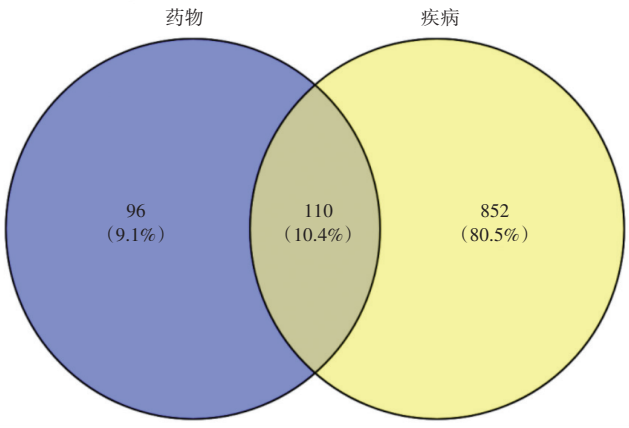


图 3　核心药物与 AH 交集靶点基因韦恩图

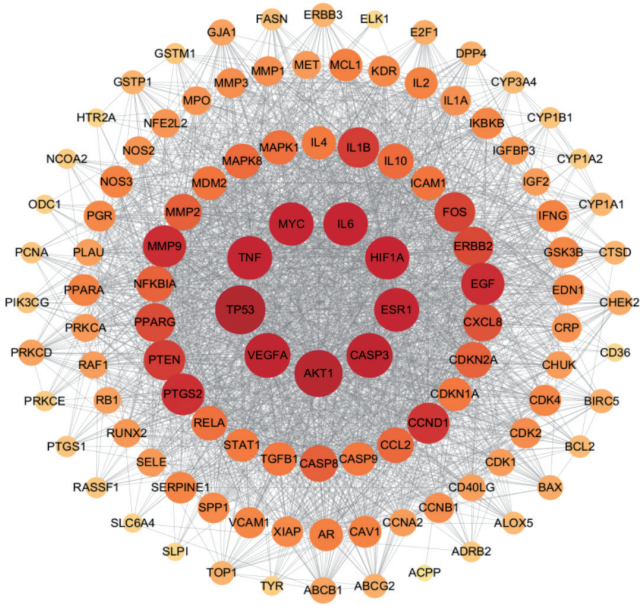


图 4　靶点 PPI 网络图

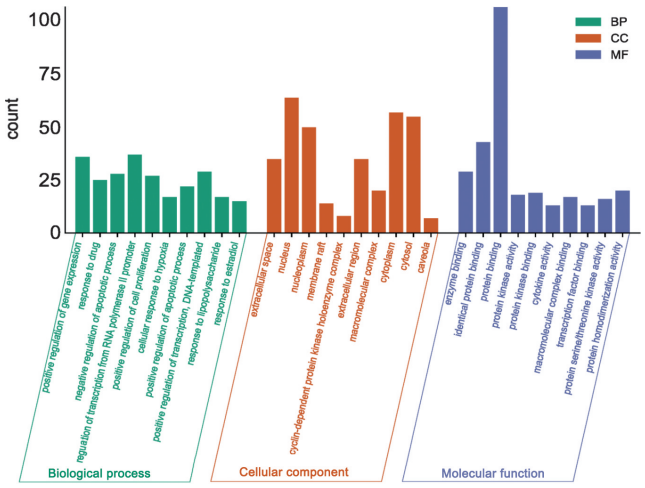


图 5　GO 富集分析柱状图

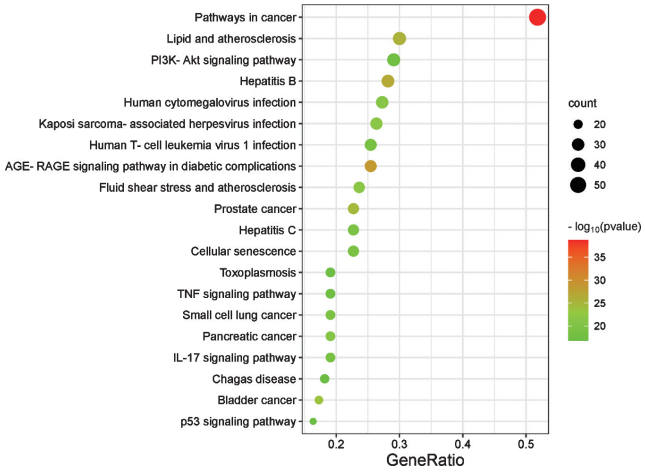


图 6　KEGG 通路富集分析气泡图

3　讨论

AH 在中医古籍中并无记载，根据其症状及病因病机可归属于“鼻窒”“痰核”“鼾眠”“颅颡不开”等范畴。目前认为 AH 病因有内外之说，外因责之外感六淫之邪，内因责之小儿脏腑娇嫩，肺脾肾三脏不足，内外病因共同作用导致痰瘀互结于咽喉而发为此病，其病理机制特点虚实夹杂，本虚标实[13]。

176 味中药分析结果显示，归经以“肺经”为主。肺为水之上源，且小儿肺常不足，外邪侵袭，首先犯肺，肺气失宣，聚湿成痰，小儿脾常不足，若因饮食失节，喂养不当，进一步损伤脾胃，则脾失健运，日久聚湿生痰，可见对于 AH 的治疗应以补肺健脾为主。同时归经分析显示其余脏腑皆有涉及，这也体现了中医的整体观思想。四气以“寒”为主，“温”和“平”次之。小儿为纯阳之体，感邪易入里化热，加之痰瘀结聚日久化热，因此多使用寒性药物。又因小儿脏腑娇嫩，用药不宜大苦大寒，以免伤其脾胃之气，故用温性药物以制约其寒，寒温并用，阴阳平和。且《金匮要略》中有“病痰饮者，当以温药和之”之说。五味以“苦”为主。《素问·脏气法时论》有“脾忌湿，急食苦以燥之”之说，甘药补中以生脾气，辛药行气行血，三者并用，则可燥湿化痰、行气活血。

用药频数分析结果显示中药治疗 AH 常用药物有夏枯草、浙贝母、桔梗等化痰散结的药物，玄参、黄芩等清热药物，川芎、赤芍等活血药物，茯苓、白术等健脾药物和辛夷、苍耳子等宣通鼻窍药物，用药抓住了 AH 病理因素“痰、湿、热、虚”[14]，与张静等[15]的分析结果一致。使用 Apriori 进一步分析显示辛夷-苍耳子-夏枯草为置信度最高的组合。有研究表明，辛夷中的挥发油可以通过抑制组胺、增加血管通透性来抑制炎症反应[16]。其主要成分桉叶油醇还是 IL-1β、IL-6 等炎症细胞因子的抑制剂[17]。苍耳子中的活性成分具有抗炎、抗过敏、抑菌的作用[18-19]，同时还可以有效抑制腺样体细胞的增殖[20]。夏枯草可以抑制 TNF-α 炎症因子，发挥抗炎作用[21]。

本研究利用网络药理学，构建了药物-疾病靶点关系网络图、PPI 网络图等，对辛夷-苍耳子-夏枯草治疗 AH 的作用机制进行了预测。通过“药物-活性成分-疾病-靶点”的交叉网络分析检测关键活性化合物，按照中心度数值排列前 5 的活性成分为槲皮素、木犀草素、山奈酚、豆甾醇和 β-谷甾醇。槲皮素是存在于蔬菜和水果的黄酮类化合物，含量丰富，具有抗炎、抗癌和抗菌等功能[22]，其抗炎作用为最显著[23]。有研究表明，槲皮素可以降低 TNF-α、IL-17、IL-6 等炎症因子水平起到抗炎的作用[24-25]。木犀草素同样可以抑制脂多糖诱导的巨噬细胞产生细胞因子 IL-6、TNF-α，从而发挥抗炎作用[26]。山奈酚是最活跃和最重要的天然抗炎化合物之一[27]，研究表明，山奈酚可以抑制 caspase-3、IL-1β 和 TNF-α 等因子[28]。此外，山奈酚还可以抑制 PI3K 和 Akt 磷酸化，并保护细胞不受炎症因子激活[29]。豆甾醇和 β-谷甾醇是常见的两种植物甾醇，研究表明，豆甾醇可以有效降低炎症因子 IL-1β 和 TNF-α 的水平，并且提高抗炎因子 IL-10 水平[30]，β-谷甾醇可以改善 Th17/Treg 细胞的失衡，降低 TNF-α、IL-4、IL-6 等炎症因子的水平[31]。拓扑分析 PPI 网络中的 110 个靶点蛋白，IL-6、TNF、AKT1、VEGFA、CASP3 等靶蛋白节点度高，是辛夷-苍耳子-夏枯草中所含活性成分治疗腺样体肥大核心靶点。其中 IL-6 与 TNF 是常见的细胞炎症因子，IL-6 是一种具有多效性的细胞因子，可以促进肝脏合成多种急性期蛋白，如 C-反应蛋白（CRP）等，参与炎性反应[32]，TNF 促进内皮细胞分泌炎症因子，增加中性粒细胞粘附，刺激和扩大炎症反应[33]。有研究表明，AH 患儿体内 IL-6、TNF 水平均高于健康儿童[34]。AKT1 能调节细胞增殖、细胞存活、生长和血管生成等多种生物过程[35]。VEGFA 可以有效促进血管内皮细胞的分裂和增殖，又可反映血管内皮功能。由此可见，这些关键靶点基因都在炎症反应和血管内皮功能中发挥着重要作用。

KEGG 通路富集分析结果显示，辛夷-苍耳子-夏枯草治疗 AH 的机制可能对 PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、p53 信号通路等具有调控作用。其中 IL-17 与 TNF 信号通路均为经典的炎症信号通路。PI3K-Akt 信号通路在呼吸道和肺部炎症中至关重要，可以控制炎症、调控细胞凋亡等[36]。p53 被各种细胞应激激活，可抑制细胞生长和促

进细胞死亡[37]。辛夷-苍耳子-夏枯草可能通过作用于以上相关通路来抑制炎症因子的释放,调控细胞增殖和凋亡等多途径达到治疗 AH 的作用。

综上所述,本研究基于数据挖掘和网络药理学探讨了中医药治疗 AH 的组方规律和潜在作用机制。中医药治疗 AH 以补肺健脾为主,兼以燥湿化痰、活血祛瘀。本研究发现主要的核心药对为“辛夷-苍耳子-夏枯草”,通过多成分、多靶点、多途径治疗 AH,其机制可能是通过调控 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路等来抑制炎症因子的释放,调控细胞增殖和凋亡。本研究为中医药治疗 AH 提供了一定的理论依据,为相关基础研究提供一定参考,值得进一步研究和探索。

参考文献:

[1] 刘俊, 宗晨旭, 葛湄菲, 等. 小儿腺样体肥大临证经验探析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2022, 14(4): 365-368.

[2] PEREIRA L, MONYROR J, ALMEIDA F T, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: a systematic review and Meta-analysis [J]. Sleep Med Rev, 2018, 38: 101-112. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.001.

[3] DURGUT O, DIKICI O. The effect of adenoid hypertrophy on hearing thresholds in children with otitis media with effusion [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 124(5): 116-119.

[4] 苑迎娇, 邢永虎, 林家婷, 等. 腺样体肥大对生长发育期患者下颌生长型的影响[J]. 皖南医学院学报, 2022, 41(5): 480-482.

[5] 齐素青, 王宏伟, 刘朝兵, 等. 腺样体肥大对儿童睡眠质量及生长发育的影响[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(7): 1669-1674.

[6] 孙宝春, 王丰, 杨淑芝, 等. 低温等离子辅助下儿童腺样体、扁桃体手术并发症分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(22): 1720-1723.

[7] DE LUCA C G, PACHÊCO-PEREIRA C, AYDINOZ S, et al. Adenotonsillectomy complications: a Meta-analysis [J]. Pediatrics, 2015, 136(4): 702-718.

[8] 徐新, 岑经途, 刘铮, 等. 中药治疗小儿腺样体肥大临床效果和安全性的 Meta 分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(30): 107-111.

[9] 国家药典委员会. 长中华人民共和国药典(一部)[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 11.

[10] 钟赣生. 中药学[M]. 第 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 60-436.

[11] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1): 13.

[12] 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): 216-221.

[13] 孙书臣, 马彦, 乔静, 等.《儿童腺样体肥大引发睡眠呼吸障碍的中医诊疗专家共识》[J]. 世界睡眠医学杂志, 2014, 1(6): 316-320.

[14] 梅思益, 姜之炎. 中医药诊治小儿腺样体肥大的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(1): 174-177.

[15] 张静, 邓健, 温爱平, 等. 基于数据挖掘小儿腺样体肥大用药配伍规律研究[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(4): 671-673.

[16] 曾蔚欣, 刘淑娟, 王弘, 等. 标准望春花油的抗炎作用研究[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(5): 349-354.

[17] JUERGENS L J, K RACKÉ, TULETA I, et al. Anti-inflammatory effects of 1, 8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: a novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? [J]. Synergy, 2017, 5: 1-8.

[18] WEI P, PING H, LY A, et al. Anti-allergic rhinitis effects of caffeoylquinic acids from the fruits of *Xanthium strumarium* in rodent animals via alleviating allergic and inflammatory reactions [J]. Revista Brasileira de Farmacognosia, 2019, 29(1): 46-53.

[19] INGAWALE A S, SADIQ M B, NGUYEN L T, et al. Optimization of extraction conditions and assessment of antioxidant, α-glucosidase inhibitory and antimicrobial activities of *Xanthium strumarium* fruits [J]. Biocatalysis & agricultural biotechnology, 2018, 14: 40-47.

[20] 张灵敏, 李静波, 蔡纪堂, 等. 苍耳子化学成分及其对腺样体的影响[J]. 中成药, 2022, 44(3): 807-811.

[21] 严东, 谢嘉驰, 周亚敏, 等. 基于液质联用技术及抗炎与抗氧化活性研究夏枯草茎叶和果穗的替代性[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(10): 792-797.

[22] SHARMA A, KASHYAP D, SAK K, et al. Therapeutic charm of quercetin and its derivatives: a review of research and patents [J]. Pharm Pat Anal, 2018, 7(1): 15-32.

[23] ANAND D A, ARULMOLI R, PARASURAMAN S. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid [J]. Pharmacogn Rev, 2016, 10(20): 84-89.

[24] 周霄楠, 韩超, 宋鹏琰, 等. 木犀草素和槲皮素体外抗炎作用研究[J]. 动物医学进展, 2017, 38(10): 56-61.

[25] 许玲芬, 李英兰, 王佳斌, 等. 基于 TLR4-NF-κB 通路槲皮素对病毒性呼吸道感染小鼠免疫功能的影响及抑炎作用研究[J/OL]. 中药药理与临床, 2023: 1-11. https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20230105.008.

[26] 刘克新, 龚本新, 何飞雪, 等. 木犀草素通过 TLR4/NF-κB 途径对哮喘模型幼鼠炎症的影响[J]. 黑龙江医学, 2023, 47(2): 133-136.

[27] DEVI K P, MALAR D S, NABAVI S F, et al. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine [J]. Pharmacol Res, 2015, 99(5): 1-10.

[28] 张丽阳, 孙军, 陈迪. 山奈酚抑制脑缺血/再灌注大鼠的脑损伤、炎症、氧化应激和凋亡[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(4): 381-386.

[29] PARK S E, SAPKOTA K, KIM S, et al. Kaempferol acts through mitogen-activated protein kinases and protein kinase B/AKT to elicit protection in a model of neuroinflammation in BV2 microglial cells [J]. Br J Pharmacol, 2011, 164(3): 1008-1025.

[30] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. 中成药, 2022, 44(2): 609-615.

[31] 贾菊芳, 曾梦楠, 张贝贝, 等. β-谷甾醇对 OVA 诱导的过敏性哮喘大鼠模型中 Th17/Treg 免疫失衡的调节[J/OL]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2477-2482.

[32] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): a016295.

[33] 贾子跃, 张少卓. 调控肿瘤坏死因子及其信号通路的中药治疗骨性关节炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(20): 250-257.

[34] 韩桃, 胡晓华, 马聪. 腺样体肥大患儿血清炎症介质和淋巴

细胞亚群表达特征及与患儿预后的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(4): 613-616.
[35] 赵婷, 宋颖, 张喜莲. 二陈汤治疗腺样体肥大的作用机制探讨[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(3): 476-481.
[36] 尹芳, 胡月圆, 易娟, 等. 李斯特菌溶血素通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进呼吸道上皮细胞炎症反应及 MUC5AC 表达[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 282-286.
[37] 夏杰, 徐小敏, 张其梅. 抑制 p38/p53 信号通路对癫痫大鼠神经元损伤的保护作用[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(13): 1666-1669.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-03-11　修回日期:2023-04-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.003

· 论著 ·

基于加权逼近理想解排序法建立儿童注射用伏立康唑的药物利用评价细则

韩兆欢[1],赵兴辉[1],安琪[1],孙丽[1],赵蕾[2](1.徐州医科大学附属徐州儿童医院,江苏徐州　221006;2.徐州医科大学附属医院,江苏徐州　221002)

[摘要]**目的**:建立基于加权逼近理想解排序(TOPSIS)法的儿童注射用伏立康唑药物利用评价(DUE)细则,促进临床合理用药。**方法**:以注射用伏立康唑药品说明书、儿童侵袭性肺部真菌感染诊治专家共识、抗菌药物临床应用指导原则和相关指南为依据,建立基于 TOPSIS 法的儿童注射用伏立康唑的 DUE 细则,依据建立 DUE 细则回顾性评价我院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月伏立康唑使用情况。**结果**:208 份评价病历加权 TOPSIS 法评价显示,与最优方案最高接近度为 88.92%,最低接近度为 35.27%;相对接近度<60%的 21 例(10.10%),相对接近度 60%~<70%的 22 例(10.58%),相对接近度 70%~<80%的 148 例(71.15%),相对接近度 80%~<90%的 17 例(8.17%),没有相对接近度≥90%的病历。**结论**:基于加权 TOPSIS 法的儿童注射用伏立康 DUE 细则可以用于伏立康唑在儿童的用药合理性评价,评价结果显示我院注射用伏立康唑临床应用中基本合理,仍需进一步加强管控。

[关键词]儿童;加权逼近理想解排序法;伏立康唑;药物利用评价;合理用药
[中图分类号]R917　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)02-0010-04

Drug Utilization Evaluation of Voriconazole for Injection in Children Based on Weighted Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution Method

Han Zhaohuan[1], Zhao Xinghui[1], An Qi[1], Sun Li[1], Zhao Lei[2](1. *The Affiliated Xuzhou Children's Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou* 221006, *China*; 2. *The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou* 221002, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To establish the drug utilization evaluation (DUE) of voriconazole for injection in children based on weighted technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS) method, so as to promote its rational clinical application. **Methods**: The DUE of voriconazole for injection in children based on weighted TOPSIS method was established with reference to drug instructions, expert consensus on clinical practice of invasive pulmonary fungal infections in children and the relevant guidelines. The application of voriconazole in our hospital from Jan. 2019 to Jun. 2022 were retrospectively evaluated according to the established evaluation criteria. **Results**: The evaluation of 208 medical orders by weighted TOPSIS method showed that the highest approximation to the optimal scheme was 88.92%, and the lowest approximation was 35.27%. There were 21 cases (10.10%) in relative proximity <60%, 22 cases (10.58%) in relative proximity from 60% to <70%, 148 cases (71.15%) in relative proximity from 70% to <80%, 17 cases (8.17%) in relative proximity from 80% to <90%, and no case in relative proximity ≥90%. **Conclusion**: The DUE of voriconazole for injection in children based on weighted TOPSIS method can be used to evaluate the rationality of voriconazole for injection in children. The evaluation results show that the clinical application of voriconazole for injection in our hospital is basically reasonable, yet there are still irrational application of voriconazole, which needs to be further strengthened.

[**Keywords**]children; weighted technique for order preference by similarity to ideal solution method; voriconazole; drug utilization evaluation; rational drug application

基金项目:徐州市卫生健康委员会 2021 年度药学科研课题,编号 XWYXKY202105;徐州市儿童医院院课题,编号 22040426。
作者简介:韩兆欢(1984.10-),男,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: han_zhao_huan@126.com。
通信作者:赵蕾(1985.03-),女,大学本科,副主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 247879976@qq.com。