

doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2026.01.008

杨淑莲辨治白血病的方药规律及核心药物 作用机制的网络药理学研究

熊志刚^{1,2,3}, 杨淑莲², 李圣豪⁴, 杨坤^{1,5}, 王茂生^{1,2}, 何其悦³

(1.河北中医药大学,河北 石家庄 050091)
(2.河北中医药大学附属廊坊市中医医院,河北 廊坊 065099)
(3.廊坊市大厂县疾控中心门诊部,河北 廊坊 065300)
(4.河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050011)
(5.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065)

[摘要] 总结杨淑莲辨治白血病的方药规律,探讨核心药物潜在机制并验证。收集杨师治疗白血病处方,用中医传承计算平台及 SPSS 软件挖掘方药数据,筛选高频中药组合,确定核心药物;用网络药理学方法提取核心药物有效成分,绘制核心药物-有效成分-关键靶点-信号通路网络,分析其抗白作用机制;用 Vina 1.1.2 对接验证核心药物成分与关键靶点结合活性, R studio 绘制对接结果热图。纳入处方 176 个,涉 289 味中药,最常用甘草、当归、黄芪,“甘草,黄芪→当归”、“阿胶,墨旱莲→女贞子”组合,性味多甘寒、归肝经;惯用黄芪、当归、女贞子、熟地黄等益气阴与生地黄、黄芩清热毒,阿胶、三七、仙鹤草化瘀止血,茯苓、白术理气化痰之品合方;公因子代表药贡献率 63.90%,含高频中药;高频共现网络涉 25 味药,甘草、当归、黄芪、茯苓、白术、生地黄、熟地黄、女贞子、人参为核心药物,含 205 个有效成分、243 个作用靶点,与该病共有 45 个关键靶点,前 5 依次为 TP53、STAT3、JUN、AKT1、TNF,与 489 个生物学过程、12 个细胞组分、18 个分子功能相关,富集于 30 条白血病相关信号通路,HTLV-1、PI3K-AKT、MAPK 等 10 条信号通路被证实确有影响,富集了 TP53、STAT3、JUN 等 37 个关键靶点;核心成分 β-谷甾醇与前 5 个关键靶点结合活性良好。杨师提出白血病病机为邪毒内蕴骨髓、肝肾阴精血虚,应名“髓毒”,宜治益气养阴、清热解毒、化瘀止血,用药治肝为主、肝脾肾同调、兼顾五脏,活用四君子汤、参芪杀白汤益气阴,犀角地黄汤清热毒,护心康散瘀止血,配伍补骨脂、黄精滋阴温阳,川芎、白花蛇舌草解毒散瘀止血;惯用复方黄黛片救急、益气活血解毒方防复;核心药物富含的 β-谷甾醇主要通过作用于多靶点、多通路,抑制白血病细胞存活、促其凋亡,发挥抗白效应。

[关键词] 杨淑莲,白血病,方药规律,网络药理学,核心药物,作用机制

[中图分类号] R28;R289;R273;R733 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2026)01-0065-18

Prescription Patterns of Yang Shulian in the Treatment of Leukemia and the Network Pharmacology Study on the Mechanisms of Core Drugs

Xiong Zhigang^{1,2,3}, Yang Shulian², Li Shenghao⁴, Yang Kun^{1,5}, Wang Maosheng^{1,2}, He Qiyue³

(1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China)
(2. Langfang Hospital of TCM Affiliated to Hebei University of Chinese Medicine, Langfang 065099, China)
(3. Outpatient Department of Disease Prevention and Control Center of Dachang County, Langfang City, Langfang 065300, China)
(4. The 4th Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)
(5. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

Abstract: To summarize the prescription patterns used by Yang Shulian in treating leukemia, explore the potential mechanism of the key drugs, and verify it. Prescriptions for leukemia treatment by Prof. Yang were collected. Data on herbal formulations were analyzed using the Traditional Chinese Medicine Inheritance Calculation Platform and SPSS software to identify high-frequency herb combinations and determine core drugs. Network pharmacology methods were

收稿日期:2025-04-30.

基金项目:全国名老中医传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)、中国民族医药学会科研项目(2022Z1088-480601)、第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号)。

通讯作者:王茂生,教授,主任中医师,研究方向:中西医结合血液病诊治研究。E-mail:wms65352003@163.com

employed to extract active components of the core drugs and construct a "core drugs-active components-key targets-signaling pathways" network to analyze their anti-leukemia mechanisms. Molecular docking was performed using Vina 1.1.2 to validate the binding affinity between core drug components and key targets, and R Studio was used to generate heatmaps of the docking results. A total of 176 prescriptions involving 289 Chinese herbs were included. The most frequently used herbs were Gancao (*Glycyrrhiza uralensis*), Danggui (*Angelica sinensis*), and Huangqi (*Astragalus membranaceus*). Key herb combinations included "Gancao + Huangqi → Danggui" and "Ejiao (Donkey-hide Gelatin) + Mohanlian (*Eclipta prostrata*) → Nüzhenzi (*Ligustrum lucidum*)." Herbs were predominantly sweet and cold in nature, primarily acting on the Liver Meridian. Common combinations included Huangqi, Danggui, Nüzhenzi, and Shudihuang (*Rehmannia glutinosa*) for supplementing Qi and nourishing Yin; Shengdihuang (*Rehmannia glutinosa*) and Huangqin (*Scutellaria baicalensis*) for clearing heat and toxin; Ejiao, Sanqi (*Panax notoginseng*) and Xianhecao (*Agrimonia pilosa*) for resolving stasis and stopping bleeding; Fuling (*Poria cocos*) and Baizhu (*Atractylodes macrocephala*) for regulating Qi and resolving phlegm. Common factor analysis indicated that representative herbs contributed 63.90% of the variance, encompassing high-frequency herbs. A high-frequency co-occurrence network involved 25 herbs, with Gancao, Danggui, Huangqi, Fuling, Baizhu, Shengdihuang, Shudihuang, Nüzhenzi, and Renshen (*Panax ginseng*) identified as core drugs. These contained 205 active components and 243 target proteins, with 45 key targets overlapping with leukemia-related genes. The top 5 targets were TP53, STAT3, JUN, AKT1, and TNF. These were associated with 489 biological processes, 12 cellular components, and 18 molecular functions, and were enriched in 30 leukemia-related signaling pathways. Ten pathways, including HTLV-1, PI3K-AKT, and MAPK, were confirmed to be significantly involved, enriching 37 key targets such as TP53, STAT3 and JUN. The core component β -sitosterol exhibited strong binding affinity with the top five key targets. Prof. Yang proposed that the pathogenesis of leukemia involves internal accumulation of pathogenic toxins in the bone marrow and deficiency of Yin, essence, and blood in the liver and kidney, which should be termed "marrow toxin". Treatment should focus on supplementing Qi and nourishing Yin, clearing heat and detoxifying, and resolving stasis to stop bleeding. Herbal strategies prioritize treating the liver while simultaneously regulating the liver, spleen, and kidney, with attention to all five zang organs. Commonly used formulas include Sijunzi decoction for boosting Qi and Shenqi Shabai Decoction for nourishing Yin; Xijiao Dihuang Decoction for clearing heat and toxin; Huxin Kang for dissipating stasis and stopping bleeding; combinations such as Buguzhi (*Psoralea corylifolia*) and Huangjing (*Polygonatum sibiricum*) to nourish Yin and warm Yang, as well as Chuanxiong (*Ligusticum chuanxiong*) and Baihuasheshcao (*Hedyotis diffusa*) for detoxifying, dissipating stasis, and stopping bleeding. Compound Huangdai Tablets are often used for emergency treatment, while Yiqi Huoxue Jiedu Formula is employed to prevent relapse. The core drugs are rich in β -sitosterol, which exerts significant anti-leukemia effects by inhibiting leukemia cell survival and promoting apoptosis through multiple targets and pathways.

Key words: Yang Shulian, leukemia, medication patterns and prescription rules, network pharmacology, core drugs, action mechanisms

白血病(Leukemia)是造血干细胞因分化阻滞、凋亡障碍和恶性增殖所致的造血系统恶性肿瘤,以骨髓、造血组织中成熟白细胞及前体失控性的恶性增殖,浸润全身组织、器官为特征,临床多见发热、出血、感染,脾及淋巴结肿大,外周血白细胞质、量异常,常分为急、慢性白血病^[1-2]。据统计,白血病在恶性肿瘤中发病以及死因顺位已跃居第 9 位^[3]。

古籍中并无“白血病”病名记载,多归为“虚劳”、“血证”、“温病”、“癥瘕”以及“瘰疬”病论治。现代医家阐释该病亦各有分说。杨淑莲为全国名老中医,深耕血液病医学教研逾 43 年,据白血病症状及初起、传变规律,认为其病位在髓,邪毒贯穿始终,病机为邪毒内蕴骨髓、肝肾阴精血虚,中医应名“髓毒”^[2],凸显病机,合乎共识^[4]。杨师辨治白血病方药经验亟待深入剖析,但现有文献^[5]仅简单介绍了相关临床经验,缺乏系统量化,不便推广应用。

本研究首次多维度探析杨师辨治白血病的方药规律及其作用机制,通过数据挖掘探索用药属性、中药组合、成药合方中的方药规律,借网络药理学分析核心药物的作用机制,并联合分子对接验证。希望能全面展现杨师白血病方药治验,形成一定的临床证据,丰富白血病中医药辨治策略,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 处方来源

本研究选取全国名老中医杨淑莲学术传承工作室中“白血病”、“髓毒”医案处方,收集杨师血液病学

术专著^[2,6]中的白血病处方,在中国知网(CNKI)、万方医学(Wangfang)、重庆维普(VIP)数据库,检索获取杨师血液病研究成果,筛选去重、合并结果,逐篇阅读并摘录白血病相关处方.检索式:(1)(主题:杨淑莲)OR(主题:髓毒)AND(主题:白血病);(2)(作者:杨淑莲(精确))OR(主题:髓毒)AND(主题:白血病);(3)(全文:杨淑莲(精确))OR(主题:髓毒)AND(主题:白血病).检索时段:建库至2024年12月31日.

1.2 处方筛选

1.2.1 纳入标准

从上述方剂来源筛选“主治”或“功用”或“疾病诊断”为“白血病”或“髓毒”的处方,要求处方完整、中药组成明确.

1.2.2 排除标准

病症主治不同而治疗方剂相同的重复方剂;药物组成完全相同的方剂;含药味数量 <2 的方剂;只有疾病诊断和方剂名称而未列具体药物组成的方剂.

1.3 数据挖掘

1.3.1 建立数据库

依据纳排标准,收集符合标准的处方.为全面探究杨师辨治白血病方药规律,本研究将中成药按原方中药组成拆分统一(如贞芪扶正颗粒,拆分为黄芪、女贞子),整理录入Excel表格.双人据《中华人民共和国药典》(2020版)^[7]、《中药大辞典》^[8]逐一校对药名,统一中药别名、异名,如“女贞实”→“女贞子”、“白茯苓”→“茯苓”、“薯蓣”→“山药”等,批量导入“中医传承计算平台V3.5”^[9](下称“平台”),建立数据库.

1.3.2 方药数据挖掘与核心药物选定

用“平台”统计用药频次、性味归经,进行中药关联、聚类分析;根据用药频次、处方总数,确定使用 ≥ 10 次即高频用药,以“1”=有、“0”=无标示各处方高频中药,构建“高频中药-处方”关联矩阵,用SPSS Statistics 23进行系统聚类、因子及主成分分析^[10],SPSS Modeler 18进行复杂网络分析^[11],Cytoscape 3.10.3进行高频中药共现网络分析,并可视化;结合用药频次、共现网络分析结果,选定核心药物.

1.4 核心药物网络药理学^[12]分析

1.4.1 筛选核心药物靶点、白血病靶点和交集靶点

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选核心药物在口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 时的有效成分及作用靶点,在BATMAN-TCM数据库默认设置下输入TCMSP未收录的核心药物,检索相应药物成分及作用靶点;通过UniProt、String等数据库获取靶点的靶蛋白名称;以“Leukemia”为关键词,在GeneCards、OMIM、PharmKb、TTD、Drugbank等数据库中检索获取白血病相关靶点信息;通过R studio获取“核心药物-白血病”交集靶点,绘制韦恩图.

1.4.2 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络及筛选关键靶点

将交集靶点导入String平台进行蛋白互作分析,获得置信度(Confidence) ≥ 0.9 的靶点构建的PPI网络信息;用Cytoscape 3.10.3的CytoNCA插件进行拓扑分析,筛选各指标参数均大于中位数的关键靶点,可视化展示.

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

用R studio 2024对关键靶点进行GO、KEGG通路富集分析,并可视化.

1.4.4 构建“核心药物-有效成分-关键靶点-重要通路”网络

本研究将 ≥ 2 种药物共有成分依次命名为B1、C1、D1;将药物独有成分单独命名,如甘草独有成分命名为GC1、GC2;将药物名称、有效成分、关键靶点、白血病重要信号通路导入Cytoscape 3.10.3,绘制“核心药物-有效成分-关键靶点-重要通路”关联网络,进行拓扑分析及可视化展示.

1.5 分子对接^[13]

在PubChem数据库检索获取药物活性成分度(Degree)值最大的前5个药物成分结构SDF文件;在PDB数据库中,选取“Homo sapiens”、“X-RAY DIFFRACTION”条件下度值前5的关键靶点的蛋白结构;用PrankWeb(<https://prankweb.cz/>)平台的“Default model with conservation”模式,预测各蛋白的活性口袋,取评分最高者的空间位置坐标配置参数,保留各受体蛋白(Receptor)与配体分子(Ligand)对接数据最小的

9 个为有效数据;用 AutoDock Vina 1.1.2 进行分子对接、计算对接得分,选取对接得分<-5.0 的数据绘制热图。

2 结果

2.1 杨淑莲治疗白血病用药分析

2.1.1 杨淑莲治疗白血病用药频次统计

本研究纳入处方 176 个,涉 289 味药,使用频次最高的前 10 味药依次为甘草、当归、黄芪、茯苓、白术、生地黄、黄芩、熟地黄、白芍、女贞子;用药≥15 次的共 27 味,见表 1。

表 1 杨淑莲治疗白血病高频中药信息表(频次>10)

Table 1 High-frequency Chinese medicines information table for leukemia treatment by Yang Shulian(Frequency>10)

序号	中药名称	性味	归经	频次	方剂占比/%	序号	中药名称	性味	归经	频次	方剂占比/%
1	甘草	甘,平	脾、胃、心、肺	65	36.93	22	知母	苦、甘,寒	肺、胃、肾	16	9.09
2	当归	甘、辛,温	心、肝、脾	46	26.14	23	枸杞子	甘,平	肝、肾	16	9.09
3	黄芪	甘,温	肺、脾	43	24.43	24	三七	甘、苦,温	肝、胃、心、小肠	16	9.09
4	茯苓	甘、淡,平	心、脾、肺、肾	35	19.89	25	补骨脂	辛、苦,温	肾、脾	16	9.09
5	白术	苦、甘,温	脾、胃	34	19.32	26	太子参	甘、苦,平	脾、肺	15	8.52
6	生地黄	甘、苦,寒	心、肝、肾	33	18.75	27	墨旱莲	甘,寒	肝、肾	15	8.52
7	黄芩	苦,寒	肺、脾、大肠、小肠、胆	32	18.18	28	白花蛇舌草	苦、甘,寒	胃、大肠、小肠	14	7.95
8	熟地黄	甘,温	肝、肾	29	16.48	29	川芎	辛,温	肝、脾、胃	14	7.95
9	白芍	苦、酸,寒	肝、脾	24	13.64	30	山药	甘,平	脾、肺、肾	14	7.95
10	女贞子	甘、苦,凉	肝、肾	24	13.64	31	羚羊角	咸,寒	肝、心	13	7.39
11	人参	甘、苦,温	脾、肺、心、肾	23	13.07	32	丹参	苦,寒	心、肝	13	7.39
12	陈皮	辛、苦,温	肺、脾、胃、肝	22	12.50	33	茜草	苦,寒	肝	12	6.82
13	牡丹皮	辛、苦,凉	心、肝、肾	21	11.93	34	青黛	咸,寒	肝	12	6.82
14	阿胶	甘,平	肺、肝、肾	21	11.93	35	赤芍	苦、酸,寒	肝	12	6.82
15	仙鹤草	苦、涩,寒	肺、肝、脾	20	11.36	36	大枣	甘,温	脾、胃、心	12	6.82
16	麦冬	甘、苦,寒	心、肺、胃	20	11.36	37	山楂	酸、甘,温	脾、胃、肝	11	6.25
17	党参	甘,平	肺、脾	19	10.80	38	桃仁	苦、甘,平	心、肝、大肠	11	6.25
18	半夏	辛,温	肺、脾、胃	18	10.23	39	黄柏	苦,寒	肾、膀胱	11	6.25
19	大黄	苦,寒	脾、胃、大肠、肝、心包	18	10.23	40	黄精	甘,平	肺、脾、肾	11	6.25
20	栀子	苦,寒	心、肺、三焦	17	9.66	41	山茱萸	酸、涩,温	肝、肾	11	6.25
21	柴胡	苦,寒	肝、胆、肺	17	9.66	42	金银花	甘,寒	肺、胃、大肠	11	6.25

2.1.2 杨淑莲治疗白血病用药属性分析

统计中药属性发现,用甘味药(801 次,39.65%)、寒性药(517 次,37.49%)最多,次为苦味(701 次,34.70%)、辛味(344 次,17.03%)、温性药(463 次,33.58%)以及平和之品(314 次,22.77%),见表 2、图 1、图 2;用归肝经药(677 次,18.28%)最多,次归脾经(663 次,17.90%)、肺经(610 次,16.47%)、心经(506 次,13.66%)、肾经(461 次,12.45%),其中,归肝脾肾(足三阴)经药累计使用 1 801 次,总体占比 48.63%,见图 3。足见杨师治疗白血病喜用甘温之药,以肝为主以及肝脾肾同调的临床思路。

表 2 杨淑莲治疗白血病用药性味的频次分析

Table 2 Frequency analysis of the property and flavor of Chinese medicines used in Yang Shulian's leukemia treatment

药性	分类	频次	总体占比/%	药味	分类	频次	总体占比/%
四气	寒	517	37.49	五味	甘	801	39.65
	温	463	33.58		苦	701	34.70
	平	314	22.77		辛	344	17.03
	凉	66	4.79		酸	89	4.41
	热	19	1.38		咸	85	4.21

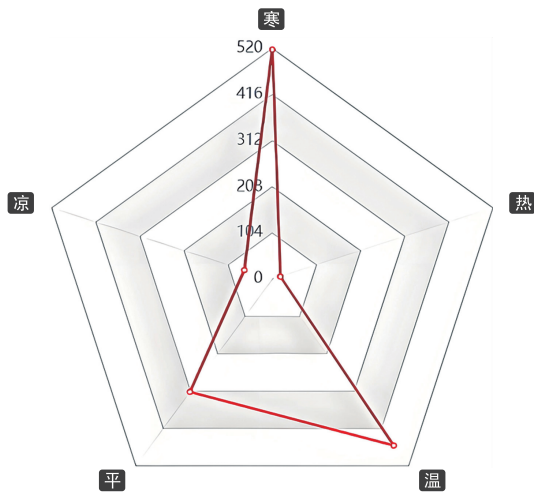


图1 杨淑莲治疗白血病中药四气雷达图

Fig. 1 Radar chart of the Four Qi (properties) of Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment

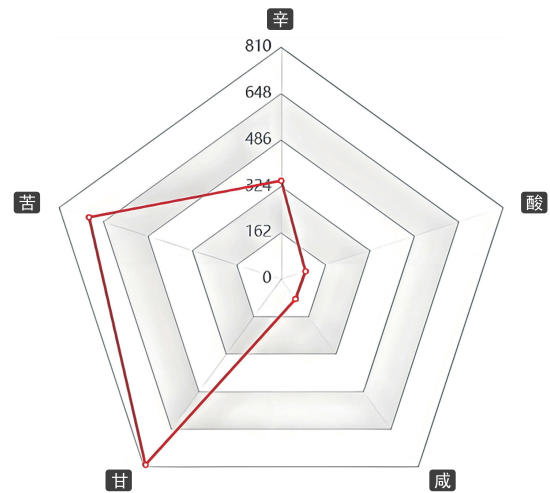


图2 杨淑莲治疗白血病中药五味雷达图

Fig. 2 Radar chart of the Five Flavors of Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment

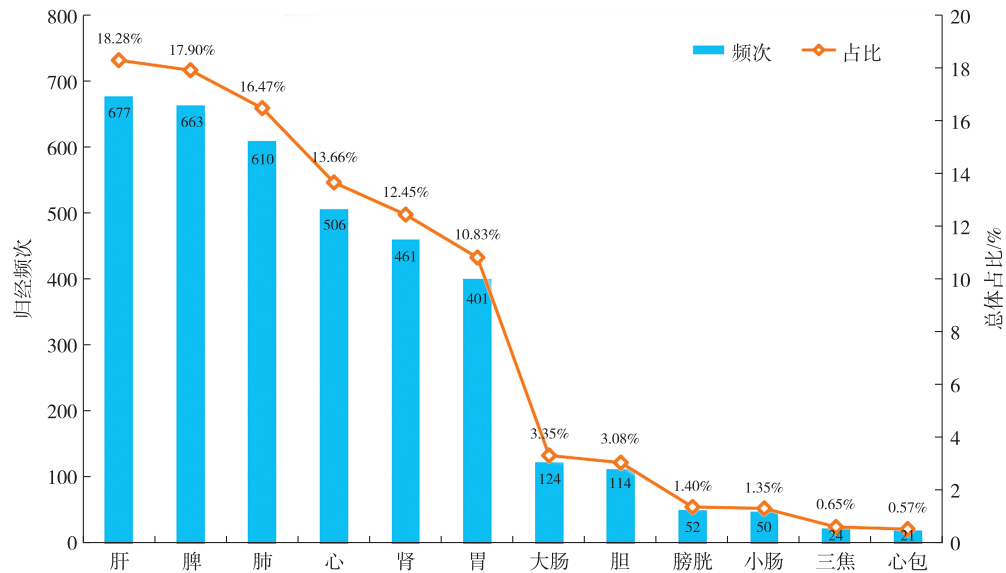


图3 杨淑莲治疗白血病中药归经分析图

Fig. 3 Analysis of meridian tropism for Chinese medicines used in Yang Shulian's leukemia treatment

2.1.3 杨淑莲治疗白血病中药功效分析

统计中药功效类别发现,使用补虚药(512次,37.13%)最多、清热药(261次,18.93%)和活血化瘀药(103次,7.47%)也较多,见表3、图4,提示杨师治疗白血病惯用补虚损、清热毒以及化瘀血之品。

表3 杨淑莲治疗白血病用药功效类别的频次分析(频次≥30)

Table 3 Frequency analysis of Chinese medicines efficacy categories in Yang Shulian's leukemia treatment (Frequency ≥ 30)

功效分类	频次	总体占比/%	功效分类	频次	总体占比/%
补虚类	512	37.13%	利水渗湿类	66	4.79%
清热类	261	18.93%	化痰止咳平喘类	55	3.99%
活血化瘀类	103	7.47%	理气类	48	3.48%
止血类	74	5.37%	平肝息风类	42	3.05%
解表类	66	4.79%	消食类	30	2.18%

2.1.4 基于关联规则的杨淑莲治疗白血病中药组合分析

中药组合分析发现,“置信度=0.7”、“支持度=10”时获得的中药组合较全面。按支持度、置信度降序排列,则“甘草,黄芪->当归”和“阿胶,墨旱莲->女贞子”组合置信度最高,“当归-黄芪”支持度(出现频次)最高,见表4-5以及图5。反映出杨师治疗白血病重在补气生血、滋补肝肾以及填精益髓。

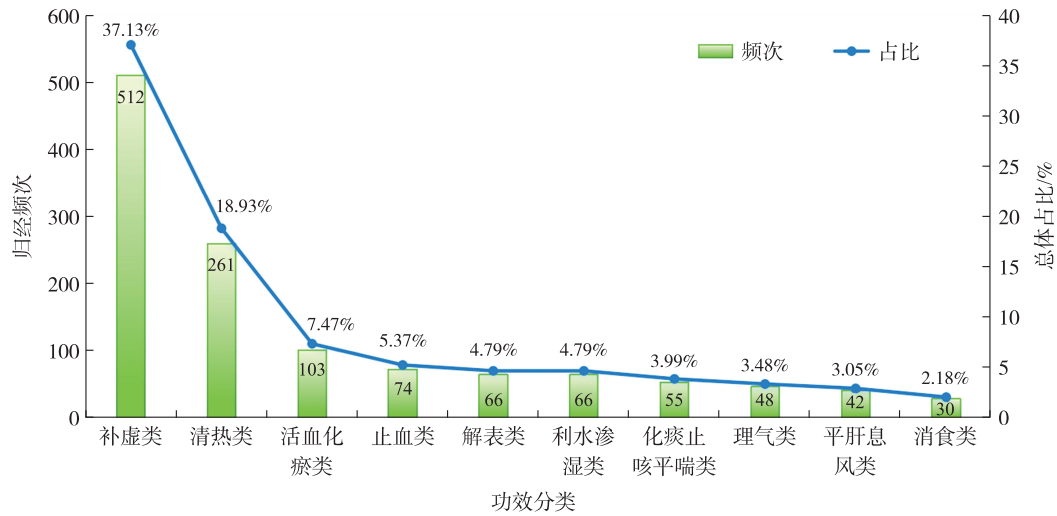


图 4 杨淑莲治疗白血病用药功效类别分布图

Fig. 4 Therapeutic efficacy profile of Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment regimens

表 4 杨淑莲治疗白血病处方的核心中药组合(频次 ≥ 10)

Table 4 Core combinations of Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia prescriptions(Frequency ≥ 10)

序号	药物组合	支持度	序号	药物组合	支持度	序号	药物组合	支持度
1	当归-黄芪	27	19	当归-茯苓	13	37	女贞子-补骨脂	11
2	甘草-当归	23	20	女贞子-墨旱莲	13	38	黄芪-茯苓	11
3	甘草-茯苓	20	21	甘草-白术-茯苓	13	39	当归-川芎	11
4	白术-茯苓	19	22	当归-黄芪-熟地黄	12	40	当归-生地黄	10
5	当归-熟地黄	18	23	白术-人参	12	41	黄芪-白花蛇舌草	10
6	甘草-白术	18	24	生地黄-黄芩	12	42	黄芩-栀子	10
7	黄芪-白术	17	25	当归-黄芪-白术	12	43	黄芪-女贞子-补骨脂	10
8	当归-白术	16	26	女贞子-阿胶	12	44	当归-白芍	10
9	甘草-生地黄	15	27	甘草-当归-黄芪	12	45	甘草-当归-白术	10
10	茯苓-陈皮	15	28	甘草-白芍	12	46	甘草-茯苓-陈皮	10
11	甘草-黄芩	15	29	黄芪-阿胶	12	47	黄芪-仙鹤草	10
12	黄芪-补骨脂	15	30	甘草-黄芪	12	48	仙鹤草-墨旱莲	10
13	黄芪-女贞子	14	31	当归-人参	12	49	熟地黄-山药	10
14	黄芪-熟地黄	14	32	茯苓-人参	11	50	茯苓-半夏	10
15	黄芪-党参	14	33	女贞子-阿胶-墨旱莲	11	51	甘草-柴胡	10
16	甘草-陈皮	14	34	阿胶-墨旱莲	11	52	黄芪-黄精	10
17	黄芪-人参	13	35	生地黄-女贞子	11	53	甘草-当归-茯苓	10
18	甘草-人参	13	36	甘草-半夏	11	54	生地黄-仙鹤草	10

表 5 杨淑莲治疗白血病处方核心中药组合关联规则(支持度 10,置信度 ≥ 0.7)

Table 5 Association rules of core Chinese medicines combinations in Yang Shulian's leukemia treatment prescriptions(Support=10, Confidence ≥ 0.7)

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	甘草,黄芪->当归	1	13	当归,白术->黄芪	0.75
2	阿胶,墨旱莲->女贞子	1	14	党参->黄芪	0.74
3	补骨脂->黄芪	0.94	15	甘草,白术->茯苓	0.72
4	墨旱莲->女贞子	0.93	16	白花蛇舌草->黄芪	0.71
5	女贞子,阿胶->墨旱莲	0.92	17	陈皮->茯苓	0.71
6	女贞子,补骨脂->黄芪	0.91	18	栀子->黄芩	0.71
7	黄精->黄芪	0.91	19	黄芪,女贞子->补骨脂	0.71
8	黄芪,熟地黄->当归	0.86	20	甘草,陈皮->茯苓	0.71
9	女贞子,墨旱莲->阿胶	0.85	21	黄芪,白术->当归	0.71
10	川芎->当归	0.85	22	墨旱莲->仙鹤草	0.71
11	墨旱莲->阿胶	0.79	23	山药->熟地黄	0.71
12	当归,茯苓->甘草	0.77			

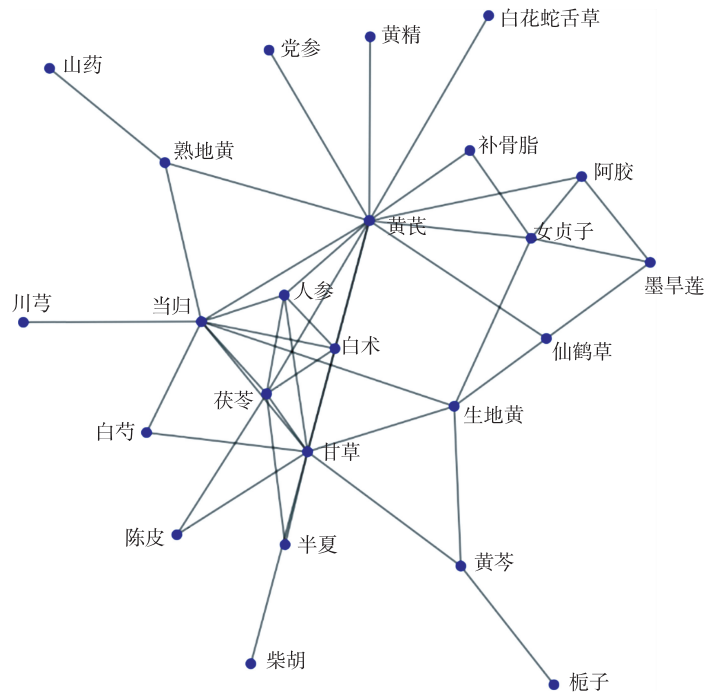


图5 杨淑莲治疗白血病核心中药网络图(支持度10,置信度 ≥ 0.7)

Fig.5 Network of core Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment (Support=10, Confidence ≥ 0.7)

2.1.5 杨淑莲治疗白血病中药组合的聚类分析

用平台聚类分析发现,176个处方可分4类,各处方中药分布均较集中,线性相关明显,提示全部处方由4类处方化裁而成,见表6和图6。

表6 基于无监督的K-means算法聚类的杨淑莲治疗白血病核心中药组合

Table 6 Core Chinese medicines combinations in Yang Shulian's leukemia treatment regimens through unsupervised K-means clustering

序号	核心组合的药物组成	处方数量	序号	核心组合的药物组成	处方数量
C1	当归,甘草,黄芪,白术,人参,茯苓	67	C3	甘草,茯苓,半夏,陈皮,砂仁,山楂	35
C2	生地黄,黄芩,甘草,牡丹皮,仙鹤草,青黛	57	C4	阿胶,三七,黄精,黄芪,麝香,蒲黄	18

表6中,C1:当归、甘草、黄芪、白术、人参、茯苓常于补虚;C2:生地黄、黄芩、甘草、牡丹皮、仙鹤草、青黛专清热毒;C3:甘草、茯苓、半夏、陈皮、砂仁、山楂祛湿化痰为主;C4:阿胶、三七、黄精、黄芪、麝香、蒲黄重于化瘀止血,表明杨师惯用补虚、清热、化痰以及活血药。

用SPSS statistics 23对使用频次最高的前27味中药进行系统聚类,选“瓦尔德法”和“平方欧式距离”,生成高频中药系统聚类谱系图,见图7,“距离=10”时得到的5类中药组合较合适,见表7。G1:女贞子、墨旱莲、阿胶、仙鹤草、补骨脂、知母、太子参、麦冬、生地黄、党参、枸杞子、熟地黄、白芍共补气血精髓;G2:柴胡、三七、半夏、牡丹皮、黄芩、栀子、大黄合清痰热瘀毒;G3:当归、黄芪相伍补气生血;G4:茯苓、陈皮、白术、人参相须健脾化痰;G5:甘草功善调药。表明杨师常同用补气血与清邪毒之品,虚实并治。

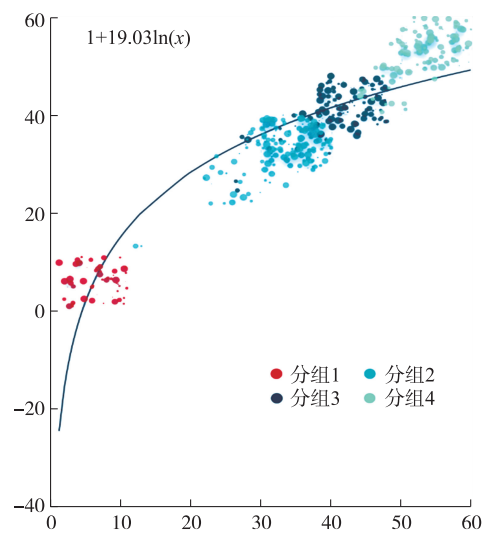


图6 基于无监督K-means算法的杨淑莲治疗白血病中药的聚类分析+回归模拟图

Fig.6 Clustering analysis and regression simulation of Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment regimens by unsupervised K-means algorithm

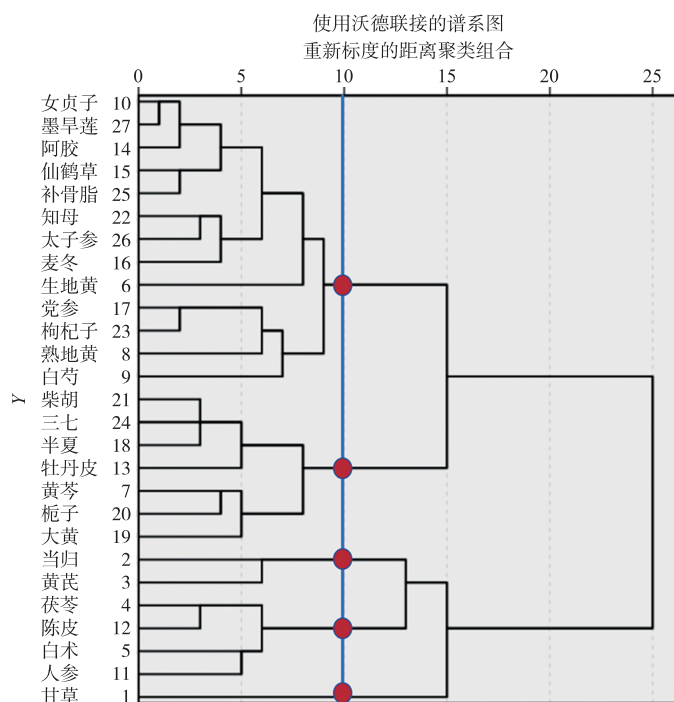


图 7 杨淑莲治疗白血病的高频中药系统聚类分析谱系图

Fig. 7 Dendrogram from hierarchical clustering analysis of high-frequency Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment

表 7 系统聚类的杨淑莲治疗白血病的高频中药组合

Table 7 High-frequency Chinese medicines combinations in Yang Shulian's leukemia treatment regimens based on hierarchical clustering

序号	高频中药组合
G1	女贞子、墨旱莲、阿胶、仙鹤草、补骨脂、知母、太子参、麦冬、生地黄、党参、枸杞子、熟地黄、白芍
G2	柴胡、三七、半夏、牡丹皮、黄芩、栀子、大黄
G3	当归、黄芪
G4	茯苓、陈皮、白术、人参
G5	甘草

2.1.6 杨淑莲治疗白血病高频中药的因子及主成分分析

用 SPSS statistics 23 对使用 ≥ 15 次的中药进行因子分析,算得 $KMO=0.597 > 0.5$ 、Bartlett 球形检验 $P=0 < 0.001$,得到高频中药碎石图,见图 8;提取初始特征值 > 1 的中药共 9 个(即公因子),累计方差贡献率

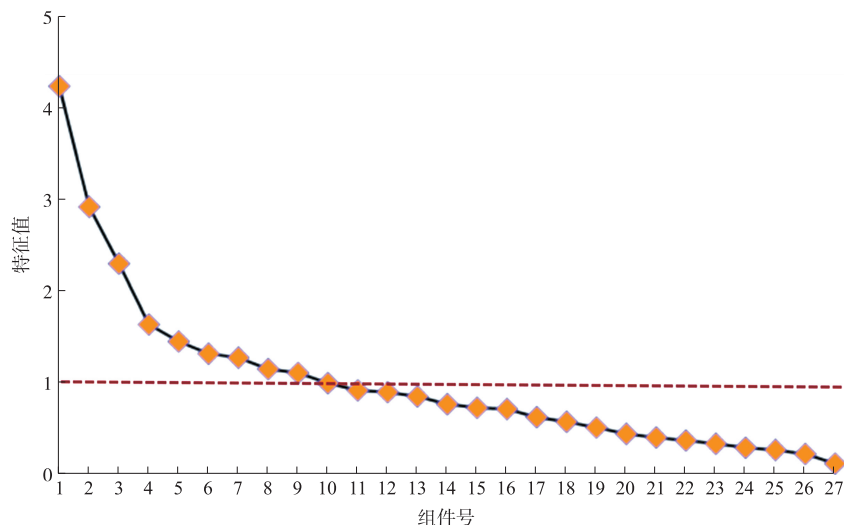


图 8 杨淑莲治疗白血病高频中药碎石图

Fig. 8 Scree plot for high-frequency Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment (factor analysis)

63.897%,表明当前9 维度可较好地代表数据库整体特征;通过凯撒正态化最大方差法分析公因子,获得旋转后载荷矩阵,见图 9;根据因子分析理论^[10],变量载荷系数越大,代表与其因子关系越密,取特征值>0.4 确定各公因子代表的中药,见表 8. F1:墨旱莲、女贞子、阿胶、仙鹤草、知母、三七;F2:茯苓、陈皮、半夏、白术、甘草;F3:人参、黄芪、补骨脂、当归;F4:党参、枸杞子、熟地黄;F5:栀子、黄芩、生地黄;F6:柴胡;F7:白芍;F8:牡丹皮;F9:大黄. 可见,杨师主以黄芪、人参、当归、墨旱莲、女贞子、熟地黄益气养阴,生地黄、黄芩、栀子清热解毒,阿胶、三七、仙鹤草化瘀止血,兼用牡丹皮、白芍、柴胡疏肝养血退热,茯苓、陈皮、半夏理气健脾化痰.

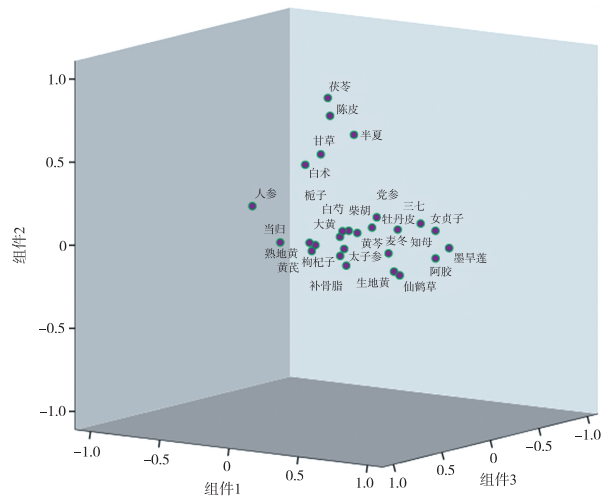


图 9 杨淑莲治疗白血病高频中药旋转载荷图

Fig. 9 Rotated factor loadings for high-frequency Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment regimens

表 8 杨淑莲治疗白血病高频中药因子分析表(特征值>0.4)

Table 8 Factor analysis summary of high-frequency Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment (Eigenvalue>0.4)

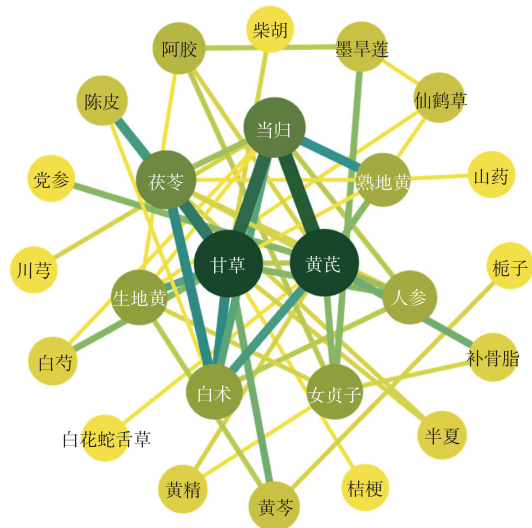
公因子	代表中药
F1	墨旱莲(0.839)、女贞子(0.802)、阿胶(0.706)、仙鹤草(0.59)、知母(0.443)、三七(0.432)
F2	茯苓(0.845)、陈皮(0.762)、半夏(0.603)、白术(0.49)、甘草(0.471)
F3	人参(0.715)、黄芪(0.651)、补骨脂(0.617)、当归(0.464)
F4	党参(0.798)、枸杞子(0.742)、熟地黄(0.438)
F5	栀子(0.748)、黄芩(0.702)、生地黄(0.519)
F6	柴胡(0.722)
F7	白芍(0.836)
F8	牡丹皮(0.769)
F9	大黄(0.778)

2.1.7 杨淑莲治疗白血病中药复杂网络及高频共现网络分析

用 SPSS Modeler 18 进行复杂网络分析,参数系统默认,得到中药复杂关联网络,包含 4 605 个中药组合,累计出现 8164 次,“当归-黄芪”出现高达 26 次. 提取频次 ≥ 10 的中药组合数据,用 Cytoscape 3.10.3 的 CytoNCA 插件拓扑分析,按度值降序生成高频中药共现网络并可视化,见图 10. 黄芪、甘草、当归、茯苓、白术、生地黄、女贞子、熟地黄、人参共现频次较高,常相伍使用.

2.1.8 确定核心药物

根据用药频次、中药高频共现网络分析结果及杨师实践,取用药 ≥ 20 次、高频共现网络中度值 ≥ 5 的中药,即甘草、当归、黄芪、茯苓、白术、生地黄、女贞子、熟地黄、人参为核心药物,见图 10(内圈),共补气血精髓,意在扶正以清“髓毒”,切中病机.

图 10 杨淑莲治疗白血病高频中药共现网络图(频次 ≥ 10)Fig. 10 Co-occurrence network of high-frequency Chinese medicines in Yang Shulian's leukemia treatment (Frequency ≥ 10)

2.2 核心药物网络药理学分析

2.2.1 核心药物靶点、白血病靶点及交集靶点

在 TCMSP、BATMAN-TCM 数据库检索甘草、当归、黄芪、茯苓、白术、生地黄、熟地黄、女贞子、人参的有效活性成分,筛选去重后获得核心药物有效成分 205 个,潜在作用靶点 243 个;通过 GeneCards、PharmKb、TTD、Drugbank 等数据库获得白血病相关靶点 1 558 个;通过 R studio 2024.04 获得“核心药物-白血病”交集靶点 175 个,绘制交集靶点韦恩图并可视化,见图 11.

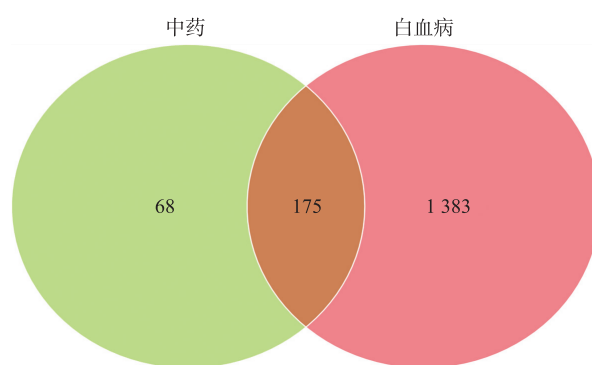


图 11 “核心药物(绿区)-白血病(红区)”交集靶点韦恩(Venn)图

Fig. 11 "Core Chinese medicines (green area) -leukemia (red area)" shared targets

2.2.2 蛋白互作(PPI)网络分析

将交集靶点导入 String 平台构建 PPI 网络,用 Cytoscape 3.10.3 分析 PPI 网络的靶点关联强度, R studio 2024.04 选取关键靶点共 45 个. 其中,度值最大的前 5 个关键靶点依次为肿瘤蛋白 p53 (TP53)、信号转导与转录激活子 3 (STAT3)、Jun 原癌基因 (JUN)、RAC α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF),见图 12(节点颜色越深、形状越大,则度值越大,反之越小).

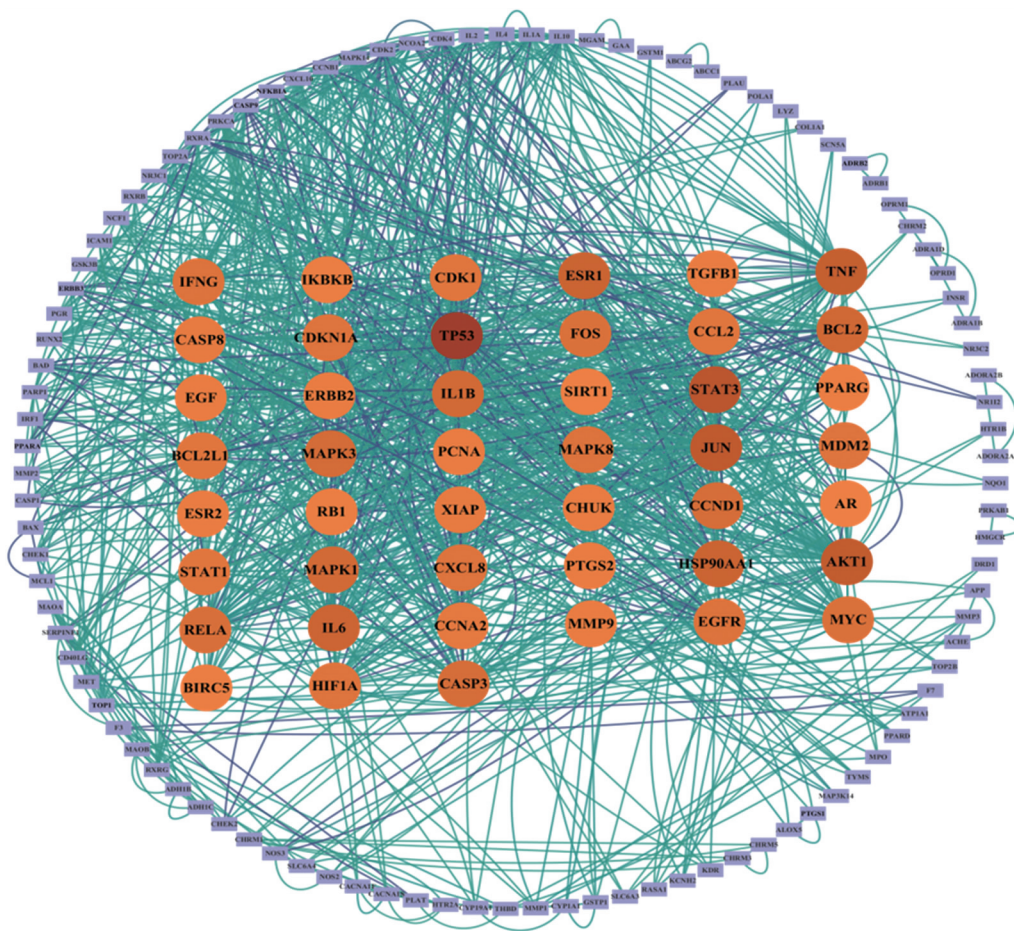


图 12 “核心药物-白血病”关键靶点 PPI 网络分析图

Fig. 12 PPI network analysis of "core Chinese medicines-leukemia" key targets

2.2.3 “核心药物-有效成分-交集靶点”网络分析

将杨师治疗白血病的 9 味核心药物、205 个有效成分、175 个交集靶点导入 Cytoscape 3.10.3,绘制“核心药物-有效成分-交集靶点”网络,见图 13. 其中, Degree 值最大的前 5 个成分依次为槲皮素 (quercetin)、山柰

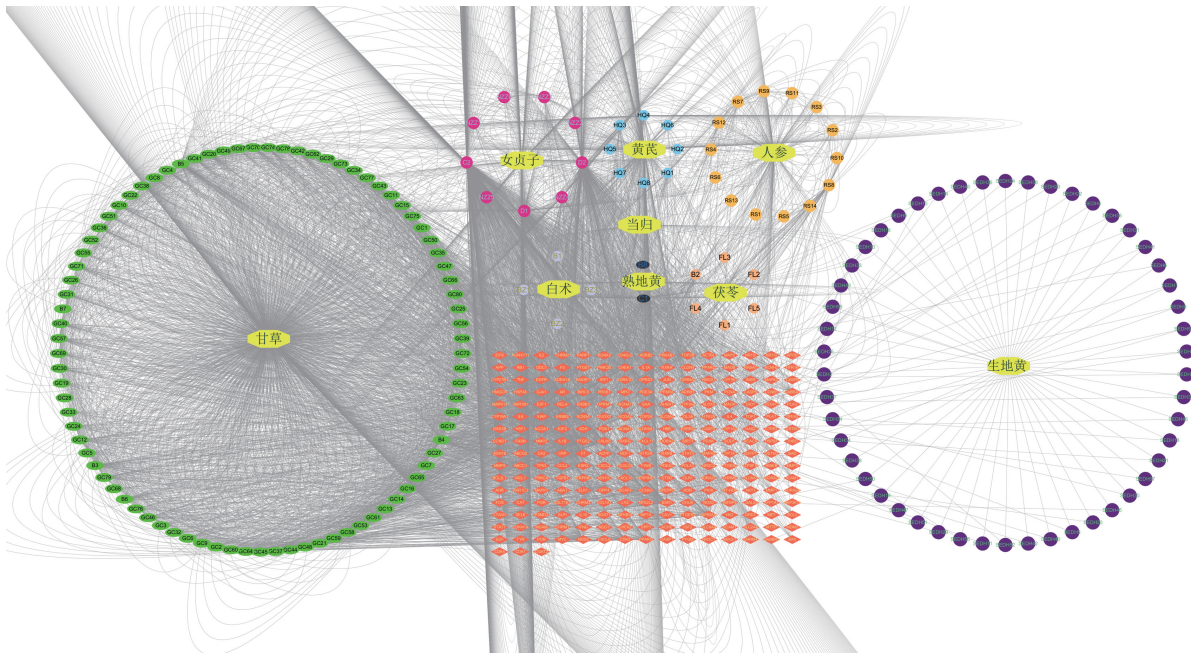


图 13 “核心药物-有效成分-交集靶点”关联网图

Fig. 13 "Core Chinese medicines-active compounds-hub targets" interaction network

酚(kaempferol)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、芒柄花黄素(formononetin)、甘草查尔酮 A(licochalcone a), 分别对应节点 C2(甘草、黄芪、女贞子共有,下同)、D2(甘草、黄芪、人参、女贞子)、D1(当归、人参、生地黄、女贞子)、C1(当归、人参、熟地黄)、B4(甘草、黄芪)。

2.2.4 GO 富集分析

当 $P < 0.01$ 、富集基因计数(Count) > 5 时,有 45 个关键靶点与 489 个生物学过程(BP)、12 个细胞组分(CC)、18 个分子功能(MF)密切相关. 按校正后 P 值及含靶点比例(Gene ratio)降序排列,可视化展示各类别前 10 名分析结果,见图 14.

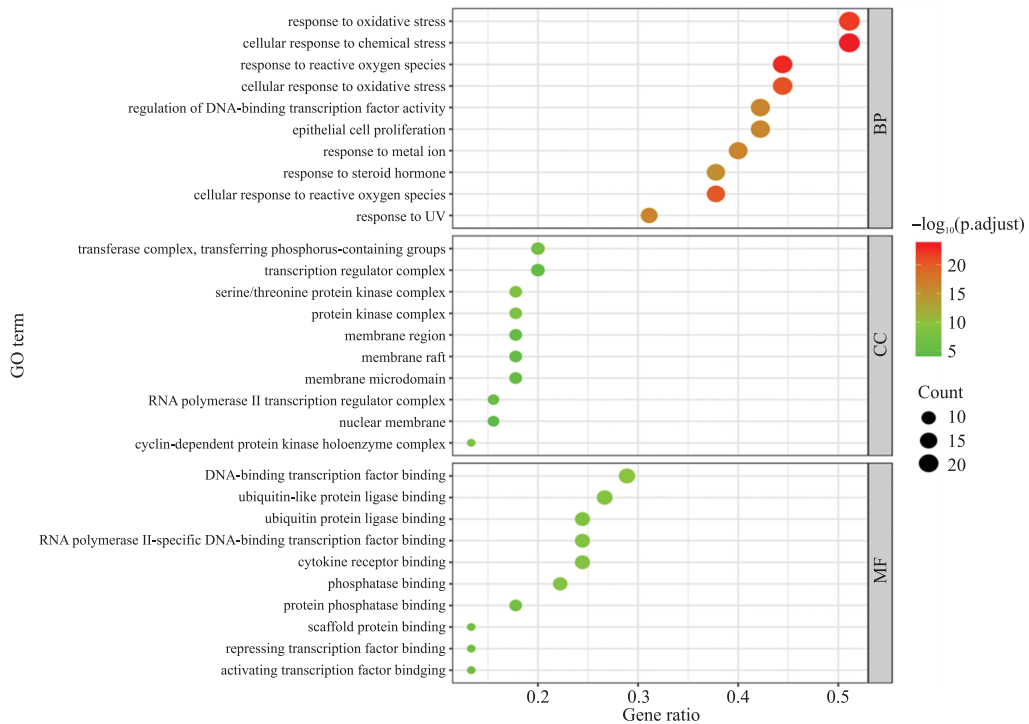


图 14 核心药物干预白血病关键靶点的 GO 富集分析图

Fig. 14 GO enrichment analysis of leukemia-associated key targets regulated by core Chinese medicines

2.2.5 KEGG 通路富集分析

结果显示,有 30 条信号通路的富集基因计数(Count)>15、 $P < 0.01$,其中,乙肝病毒信号通路中富集基因最多(Count 值最大)且差异表达最显著(P_{adjust} 值最小),见图 15. 核心药物成分的关键靶点多富集于人 T 淋巴细胞白血病病毒 1 型 (HTLV-1) 感染、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 和细胞凋亡 (Apoptosis) 信号通路. 绘制“核心药物-有效成分-关键靶点-重要通路-白血病”关联网络并可视化,见图 16.

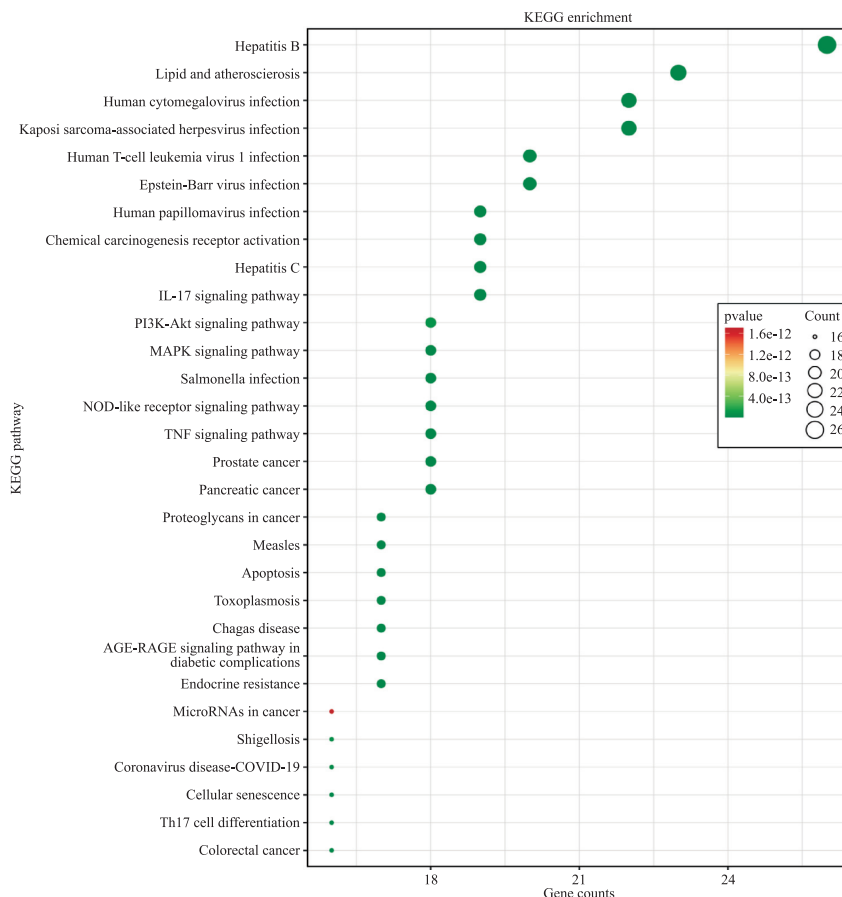


图 15 核心药物干预白血病关键靶点的 KEGG 富集分析图

Fig. 15 KEGG pathway enrichment analysis of leukemia-associated key targets regulated by core Chinese medicines

2.3 分子对接结果

结合 PPI 和药物成分分析结果,将“核心药物-白血病”的前 5 个关键靶点与核心药物的前 5 个有效活性成分进行分子对接,各组对接 100 次,即获得各组对接得分最低的 25 组对接结果,见图 17. β -谷甾醇 (beta-sitosterol) 与靶点 TP53、STAT3、JUN、AKT1、TNF 分子对接得分皆 < -6.0 ,结合活性良好.

3 讨论

杨师提出素体虚弱、七情内伤、外邪侵袭、气血痰毒内聚皆可致白血病,如《圣济总录》^[14]云:“急劳之病……缘禀受不足,忧思气结,荣卫俱虚,心肺壅热,金火相刑,脏气传克,或感外邪”,《金匱要略》^[15]曰:“五劳,虚极羸瘦……内有干血”,核心病机是邪毒内蕴骨髓、肝肾阴精血虚,病位在髓,邪毒贯穿始终,应名“髓毒”. 该病证属本虚标实,本虚为阴精血虚,标实为热毒、瘀血内伏,病本在肾,累及诸脏,治当益气养阴、清热解毒、化痰止血,病证结合、特殊类单纯辨病^[6],扶正固本为主,祛邪贯穿始终,主动防治并发症,治本防变.

3.1 治肝为主、重调肝脾肾、五脏兼顾

3.1.1 治肝为主,调畅气血

杨师喜用当归、熟地黄、白芍、阿胶滋阴养血、柔肝止痛,川芎活血行气、畅通气血,合则补血调血;另加生地黄、牡丹皮、仙鹤草、柴胡清肝泻火、凉血止血. 诸药皆入肝经,补而不滞、滋而不腻、补泻兼施,共成养

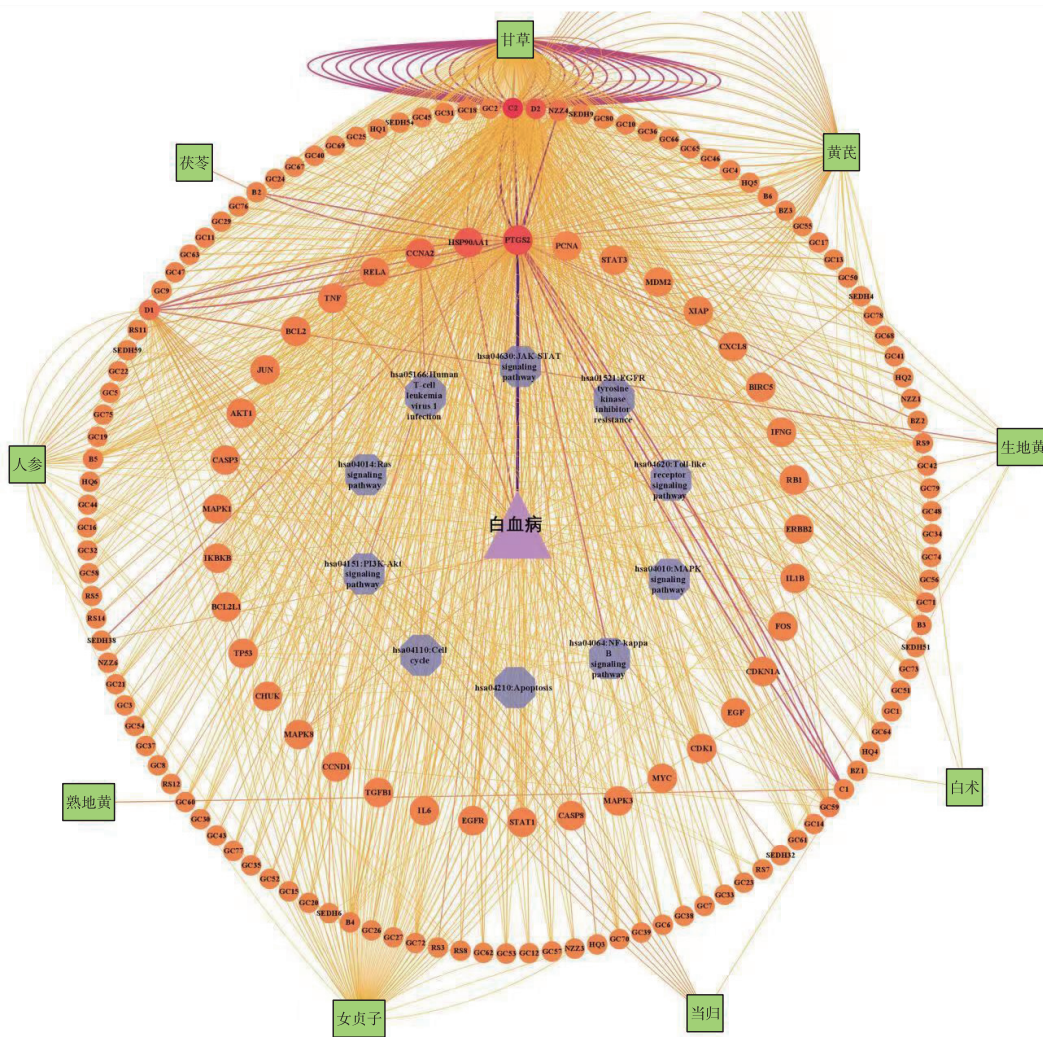


图 16 “核心药物-有效成分-关键靶点-信号通路-白血病” 关联网络图

Fig. 16 "Core Chinese medicines-active compound-key target-signaling pathway-leukemia" interaction network

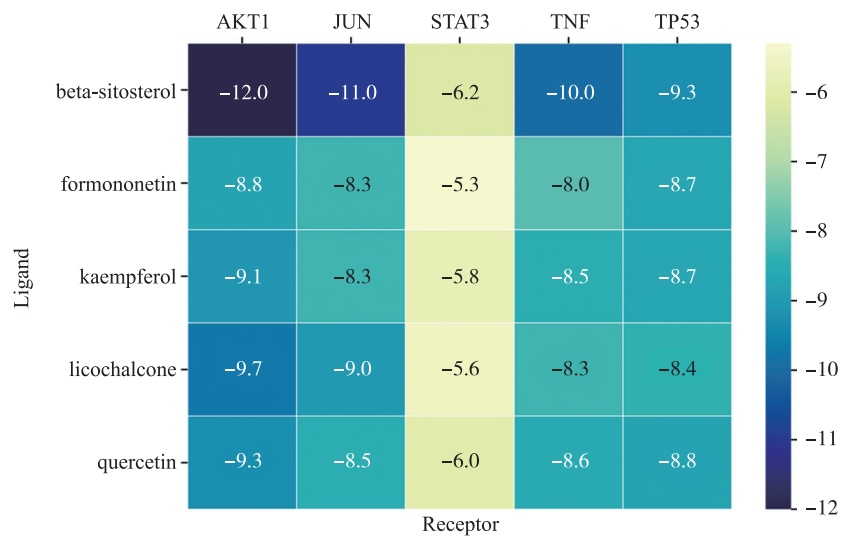


图 17 核心药物成分与白血病关键靶点分子对接打分热图 (得分<-5.0)

Fig. 17 Heatmap of molecular docking scores between core drug components and key targets in leukemia (Score<-5.0)

阴柔肝、补血活血、清肝泻火之功,可缓解出血、癥块、面白舌淡、瘀血肿痛、积聚,足见用归肝经药物通畅气血治疗白血病,效如桴鼓。

3.1.2 重调肝脾肾,补“足三阴亏损”

肝、脾、肾经乃足三阴经,功能调节气血、滋养脏腑。《薛氏医案》^[16]云:“阴气一亏伤,所变之证妄行于上,则吐衄衰涸于外,则虚劳妄返于下,则便红”薛立斋认为阴虚则生虚劳,乃“足三阴亏损”之病,强调“滋其化源,是治本也”。杨师高频用药近半数入足三阴经,如人参、茯苓、白术、甘草皆入脾经,合能健脾益气、助脾运化;女贞子、墨旱莲皆入肝肾经,合则峻补肝肾、凉血止血;生地黄、牡丹皮皆入心肝肾经,合可清热凉血散瘀,即延用薛氏调补“足三阴亏损”、兼以清解热毒瘀血法治疗白血病之气短乏力、壮热烦渴、血热吐衄、癥块积聚。

3.1.3 五脏兼顾,药治周身

高频用药中,茯苓健脾宁心、调肺脾肾、通利水湿,如《名医别录》^[17]载其“开胸膈,调脏气,伐肾邪,长阴,益气力,保神守中”;人参补肺脾肾、固脱生津,《药性论》^[18]载其“主五脏气不足,五劳七伤虚损”;麦冬清心润肺、益胃生津,《薛氏医案》^[16]载其“主虚劳客热,口干燥渴,定肺气,治心肺虚热”。栀子入心肺胃肝经、清泄湿热火毒,《本草衍义》^[19]载其“治胃中热气,既亡血、亡津液,脏腑无润养,内生虚热,非此物不可去。又治心经留热,小便赤涩”;大黄清肝脾胃大肠火热,又入血分、调血祛瘀,如《医学衷中参西录》^[20]载其“能入血分,破一切瘀血,……下一切癥瘕积聚,……降肠胃热实以通燥结”。杨师喜用人参、茯苓治少气乏力、腹胀、水肿,栀子、麦冬治皮肤灼热、高热烦渴,大黄治血热吐衄、瘀血肿痛,诸药合调五脏、补虚解毒,从而改善整体状态。

3.2 确立益气养阴、清热解毒、化瘀止血法

杨师提出中医血液病“临证五法”^[2],强调辨治髓毒重在“温”、“补”精血之“虚”、“清”、“消”骨髓之“瘀”“毒”,调“和”药性,以复气血阴阳平衡,故确立益气养阴、清热解毒、化瘀止血为白血病基本治法。

功效分析发现,杨师惯用补虚药、清热药、活血化瘀药,如黄芪、人参、白术、补骨脂温脾肾阳气,当归、阿胶、熟地黄、枸杞子、黄精滋肝肾阴血,补“虚”,即汪绮石《理虚元鉴》^[21]中所云:“补虚以黄芪为墙垣,白术作基址……若用芪、术兼补,可至风雨不畏,寒暑不侵,向来体弱者,不觉脱胎换骨,诚有见于此也”。用黄芩、栀子、白花蛇舌草、青黛解“毒”,即《医方集解》^[22]所载“黄芩泻肺火于上焦,……栀子通泻三焦之火”、《泉州本草》^[23]所称白花蛇舌草能“清热散瘀,消痈解毒。治痈疽疮疡,瘰疬”;用牡丹皮、仙鹤草、丹参、桃仁祛“瘀”,即《金匱玉函经二注》^[24]所言“桂枝、桃仁、丹皮、芍药能去恶血”。

高频用药聚类发现,甘草自成一类,使用多达65次,表明杨师组方善用甘草调“和”诸药,如《医学启源》^[25]言“寒热相杂,亦用甘草,调和其性也”,兼甘缓补益,如甘草配人参或黄芪益气温中力倍、甘草配生地黄,即以甘缓平补缓制苦寒清泄,清补并行、和中调药,减毒增效。

性味分析发现,常用甘、苦、辛味药,寒、温、平性药。辛甘化阳,温通之品可行气活血、温煦津液,消散气滞、血瘀、痰湿诸邪;辛开苦降,能分消走泄、通畅气机,苦寒之品清泻热毒;酸苦坚敛阴血,合肝之味,收摄肝肾精血;平和之品常谐调阴阳。杨师治白血病惯以甘草、当归、黄芪、白术、熟地黄、女贞子等甘味药益气养阴,黄芩、仙鹤草、大黄、栀子、白花蛇舌草、牡丹皮、赤芍、丹参、三七、桃仁等辛和(或)苦味药清热解毒、化瘀止血,呈现酸苦甘温补“虚”、苦寒辛甘化“瘀”解“毒”的配伍特点。整体用药正邪兼顾,以平为期。

3.2.1 重用四君子汤、参芪杀白汤类方,益气养阴

“当归、甘草、黄芪、白术、人参、茯苓”组合使用最多,其中,“甘草、黄芪→当归”置信度、支持度最高,即当归补血汤加甘草,《医方考》解其方曰:“当归味厚,为阴中之阴,故能养血,而黄芪则味甘补气者也。今黄芪多于当归数倍,而曰补血汤者,有形之血不能自生,生于无形之气故也。《内经》云‘阳生阴长’,是之谓尔。”^[26]甘草调和药性,合则补阳生阴、补气生血行血,充养正气,治疗阴精血虚;余参、苓、术、草为四君子汤,主治“荣卫气虚,脏腑怯弱”及“久病虚弱、年高及气弱人,脏腑泄泻久不止者”^[27],可防治组织细胞癌变,抑制白血病细胞生长、迁移,促其凋亡,提高机体免疫力,减轻放化疗毒副反应^[28]。杨师最常用该组合峻补气血,治白血病虚损诸症。

“甘草、茯苓、半夏、陈皮、砂仁、山楂”组合极似香砂六君子汤(四君子汤加陈皮、半夏、木香、砂仁),能益气化痰、温中行气,《古今名医方论》^[29]引柯韵伯云“四君子气分之总方也,……加陈皮以利肺金之逆气,半夏以疏脾土之湿气,而痰饮可除也;加木香以行三焦之滞气,缩砂以通脾肾之元气,膈郁可开也。”可见,该方以

四君原方补气,加陈、夏、香、砂行气祛痰,使“四君得四辅,而补力倍宣;四辅有四君,而元气大振”,在增益补虚之余逐除痰气湿毒,可治气虚肿满、痰饮积聚。观察发现,香砂六君子汤合当归补血汤可减轻化疗后的恶心、呕吐,改善骨髓抑制,提升血红蛋白、血小板水平^[30]。该组合去原方人参、白术、木香,加山楂而成,能健脾化痰、燥湿和胃、行气散瘀,杨师常用其治疗白血病少气乏力、癥块、积聚及化疗后胃肠道反应。

“女贞子、墨旱莲、阿胶、仙鹤草、补骨脂、知母、太子参、麦冬、生地黄、党参、枸杞子、熟地黄、白芍”组合中,“阿胶、墨旱莲→女贞子”组合最常用,即二至丸加阿胶,“女贞子甘平,少阴之精,隆冬不凋,其色青黑,益肝补肾;旱莲甘寒,汁黑入肾补精,能益下而荣上,强阴黑发。二药皆为清凉平补之品……共奏补益肝肾之功”^[22],阿胶补血止血、滋阴润燥,合而倍补肝肾精血,治疗肝肾阴虚证效佳。余药为参芪杀白汤加减,原方能益气养阴、清热解毒,为白血病专设^[31]。该组合去原方攻邪解毒之品,以太子参易黄芪,与党参互增补气生津之力,以麦冬易天冬,合生地黄加倍清热养阴生津,加阿胶、知母、枸杞子、熟地黄、白芍滋养肝肾、清热止血,加补骨脂、仙鹤草,取参芪仙汤义,温脾止血、补肾养血,合能补肝肾精血、清郁热火毒,是应证机。杨师常用其补精血、清热毒,治白血病之发热、出血、头晕乏力、贫血。

3.2.2 惯用大柴胡汤、犀角地黄汤类方,清热解毒、凉血散瘀

“生地黄、黄芩、甘草、牡丹皮、仙鹤草、青黛”组合,似犀角地黄汤,能清热解毒、凉血散瘀,“治伤寒及温病……内蓄血者,及鼻衄吐血不尽,内余瘀血,面黄,大便黑,消瘀血”^[32],即常治热炽血分之出血、瘀血。研究发现,犀角地黄汤加减能缩短白血病患者体温下降时间,减少出血^[33]。该组合中生地黄、牡丹皮清热凉血、活血散瘀,去原方白芍、犀角,加黄芩、青黛清泻湿热火毒、凉血消斑止血,仙鹤草补虚解毒止血,甘草调药,合能清热毒、祛瘀血、补虚损,虚实兼顾。杨师常用其治疗白血病初起热毒炽盛之发热、出血,实乃“异病同治”。

“柴胡、三七、半夏、牡丹皮、黄芩、栀子、大黄”组合,似大柴胡汤,能清热解毒、疏肝和胃,是少阳郁热兼阳明里实证之主方,如《伤寒论》^[34]云:“伤寒十余日,热结在里,复往来寒热者,与大柴胡汤”。实验发现,其能调控 MAPK/STAT3、PI3K/AKT 等信号通路而抑制炎症级联反应、影响肿瘤细胞存活,还可调低白介素 6(IL-6)、TNF- α 等促炎因子表达,减轻炎症反应^[35]。该组合中柴胡、黄芩、大黄清泄实热,半夏燥湿化痰、消痞散结,去原方枳实、白芍、姜、枣,加三七、牡丹皮清热凉血、活血散瘀,栀子泻火解毒,合能疏肝清热、化痰散结。杨师常用其清解邪毒、直折病势,遏制白血病进展恶化。

3.2.3 巧用成药护心康组分,化瘀止血

“阿胶、三七、黄精、黄芪、麝香、蒲黄”组合,类似成药护心康构成,能益气活血、祛瘀化痰、理气通脉,增加动脉粥样硬化斑块稳定性、抑制小鼠主动脉斑块内血管新生^[36]。该组合含原方黄芪、三七、蒲黄益气活血通脉,加阿胶、黄精益气养血止血,麝香开窍活血,合则益气养血通脉、开窍祛瘀止血。杨师常用其祛瘀消癥、止血,预防出血、弥散性血管内凝血等危症,降低病死率^[6]。

3.2.4 常配党参、补骨脂、黄精、阿胶补虚损

党参“补脾养胃,润肺生津,健运中气”^[37];补骨脂温肾助阳、温脾止泻,《开宝本草》^[38]载其“治五劳七伤,风虚冷,骨髓伤败,肾冷精流”;阿胶入肺肝肾经、滋阴补血止血,可使“金清则水清,水宁则血宁”^[39]、肝血得养,《金匱要略》也记载芎归胶艾汤治妇人冲任虚损之崩漏下血;黄精“补诸虚,止寒热,填精髓”^[40];熟地黄“滋肾水,封填骨髓,利血脉,补益真阴”而治“一切肝肾阴亏,虚损百病”^[41];山药补脾益肺、固肾涩精,《药性论》^[18]载其“补五劳七伤,去冷风,止腰疼……患人体虚羸,加而用之”。杨师惯用“黄芪-党参”、“黄芪-黄精”、“黄芪-阿胶”、“熟地黄-山药”健脾润肺滋肾、补血填精止血,改善虚羸少气、贫血、出血;“黄芪-补骨脂”温肾暖脾,增强免疫调节功能。

3.2.5 常配白花蛇舌草、栀子、川芎、仙鹤草祛邪止血

白花蛇舌草清热解毒、消痈散结;黄芩、栀子皆清湿热火毒,黄芩止血、栀子凉血,如《本经逢原》^[42]云:“黄芩虽苦寒,毕竟治标之药,惟躯壳热者宜之……其条实者,兼行冲脉,治血热妄行”,《本草汇言》^[43]云:“上焦之火,山栀可降,然舍黄芩不能上清头目,……所以方脉科以之清肌退热”;仙鹤草收敛止血、解毒补虚,治出血、脱力劳伤,《本草纲目拾遗》^[44]又言其治“翻胃噎膈”(即胃癌、食管癌),提示其能抗肿瘤;生地黄“内专凉血滋阴,外润皮肤荣泽”,又能“填骨髓,长肌肉”^[42];“芎归俱属血药,而芎之散动尤甚于归,故能散风寒……破瘀蓄,通血脉,解结气,逐疼痛”^[45]。杨师常用“黄芪-仙鹤草”、“墨旱莲-仙鹤草”、“生地黄-仙鹤草”、“黄芩-栀子”清热解毒、燥湿凉血、补虚止血,治疗感染、发热、出血;“黄芪-白花蛇舌草”益气健脾、攻毒散

结,治疗脾大、淋巴肿大,增强免疫;“当归-川芎”活血止痛、补血行气,治疗白血病之瘀血肿痛、贫血、癥块。

3.3 研用复方黄黛片救急症、益气活血解毒方防复发

杨师提出白血病急性期之高热、出血,多属毒蕴骨髓证,当径用复方黄黛片祛邪解毒为要^[2]。其中,雄黄辛苦温燥,燥湿祛痰解毒,其内含的四硫化四砷能分化、杀伤白血病细胞;青黛咸寒,清热凉血消斑,二药实乃解毒名方青黄散^[45];丹参寒凉、“善治血分,去滞生新”^[43],能加速硫化砷进入白血病细胞,促其凋亡;太子参甘平偏凉、益气生津,即补气生血,可抗疲劳、抗应激、增强免疫,尤适病后体虚,二参合则补血行血、缓制青黄之毒烈。全方攻毒救急与补虚扶正兼顾,共成益气生血、凉血止血、解毒活血之功,切合病机。研究表明,复方黄黛制剂可抑制白血病 HL-60 细胞增殖、降低其活力,杀伤白血病细胞,显著提高白血病症状完全缓解率,且患者耐受性好,尤适于急性早幼粒细胞白血病^[46]。因此,“复方黄黛片-急性期邪毒内蕴证”的方-证治验成为白血病急症救治的捷径。

对邪却正复、体质如常者,杨师提出特殊类白血病应单纯辨病治疗,重在预防缓解期微小残留病。此时多为正虚邪恋、虚实夹杂证,当以益气解毒活血方^[6]解毒活血、扶固正气。方中人参、太子参、黄芪补中气,补骨脂、女贞子、黄精固肾精,陈皮、茯苓、薏苡仁祛痰湿;虎杖、白花蛇舌草、黄药子清热毒;桃仁、丹参化瘀血;菊花“利血脉、治心烦、胸膈壅闷、并痲毒”^[47],葛根清热生津,合方功能清余毒、养气血,提高无病生长生存患者比例,改善患者生存质量,耐受性好,可作白血病缓解期通治方^[48],预后防复。因此,“益气解毒活血方-后期正虚邪恋证”的方-证治验对防治白血病缓解期诸症大有裨益。综合反映出杨师善于研用通治方,缓急分立、防治并举的临床特色。

3.4 白血病核心药物作用机制的网络药理学分析

研究表明,HTLV-1 感染可致成人 T 细胞白血病,Tax 和 HBZ 是 2 个最关键的病毒蛋白,HTLV-1 可通过 Tax 和 HBZ 互补调控作用,促发白血病,调控该通路可直接抑制病毒转录、细胞生长,促进白血病细胞凋亡^[49];PI3K 可通过磷酸化激活 AKT,调节下游信号分子、细胞过程,PI3K-AKT 信号通路可调控白血病细胞生命周期全过程和肿瘤细胞血管新生,制约白血病发生进展,调控此通路能抑制白血病细胞增殖,促其凋亡,阻断病变组织血管再生^[50];MAPK 通路参与多种细胞、生理过程,显著影响多种癌症的发展,中药能抑制 MAPK/mTOR/p70S6K 通路,遏制白血病 HL-60 细胞增殖、迁移,促其凋亡^[51]。

网络药理学分析得知,核心药物主要成分有槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、芒柄花黄素、甘草查尔酮 A;女贞子、人参、当归、生地黄均含 β -谷甾醇,且结合关键靶点较多,人参与女贞子另含山柰酚、与当归另含芒柄花黄素,女贞子还含槲皮素。实验发现,槲皮素可抑制 MAPK 信号通路以阻滞白血病细胞增殖、迁移和侵袭,诱导其凋亡,还可直接杀伤白血病细胞,逆转病程^[52]。山柰酚能抑制非受体类酪氨酸激酶 2 (JAK2)/STAT3 通路、诱导白血病细胞 DNA 损伤、促其凋亡、抑制其多药耐药性^[53]; β -谷甾醇则能调控 PI3K-AKT 通路、提高白血病 K562/ADR 细胞分化程度,抑制白血病细胞生长、增殖,诱导其凋亡^[54];芒柄花黄素、甘草查尔酮 A 可调控靶向微小 RNA-21(miR-21)/人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)/AKT、JAK2/STAT3 等通路抑制白血病 HL-60 细胞增殖、侵袭、迁移,阻滞其进展,诱导其凋亡^[55-56]。足见益气养阴清热的中药组合抗白效应显著。

GO、KEGG 分析发现,核心药物与白血病相互作用的 45 个关键靶点,参与并影响了人体细胞对类固醇激素、紫外线、金属离子等化合物、化学压力、氧化应激的反应,调节了 DNA 结合转录因子的活性,抑制了上皮细胞增生、涉及调控炎症和氧化应激及细胞存亡、分化的通路,炎症与免疫反应相关通路,乙肝、人类巨细胞病毒感染相关通路。现已证实,其中 37 个关键靶点富集于人 T 细胞白血病病毒感染(HTLV-1)、MAPK、PI3K-AKT、细胞凋亡(Apoptosis)、内体/溶酶体 TLR(toll like receptor)、Janus 酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)、表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药性、核转录因子- κ B(NF- κ B)、细胞周期以及 Ras 信号通路^[57-60],主要通过调控 HTLV-1(20 个)、PI3K-AKT(18 个)、MAPK(18 个)信号通路,影响白血病的发生发展。

分子对接显示,当归、人参、生地黄、女贞子内含的 β -谷甾醇,能有效作用于靶点 TP53、STAT3、JUN、AKT1、TNF,通过调控 HTLV-1、PI3K-AKT、MAPK 信号通路,抑制白血病细胞生长、增殖、迁移,促其凋亡,发挥疗效。

4 结论

杨淑莲据古籍记载及临床实践,提出白血病病机为邪毒内蕴骨髓、肝肾阴精血虚,邪毒贯穿始终,病位在髓,应名“髓毒”。本研究发现杨师谨守病机,用药治肝为主、重调肝脾肾、五脏兼顾,活用参芪杀白汤等益气阴、犀角地黄汤等清热毒、护心康组分散瘀止血,善配伍补骨脂、黄精滋阴温阳,川芎、白花蛇舌草解毒散瘀;坚持特殊类白血病辨病治疗,用复方黄黛片救急症、研益气活血解毒方防复发,临证缓急分立、防治并举。核心药物共补肝肾精髓,意在扶正以祛邪,切合病机;主要药效成分 β -谷甾醇作用于 AKT1、JUN、TNF 等靶点,通过调控 HTLV-1、PI3K-AKT、MAPK、JAK2/STAT3 等信号通路,抑制白血病细胞增殖、侵袭,促其自噬、凋亡而获效。

本研究探讨了杨淑莲白血病方药规律及核心药物作用机制,构建了一定的临床证据。因研究方法局限,未实验验证核心药物的抗白效应、未明确调控 HTLV-1、Hepatitis B 等通路治疗白血病的药物成分。未来可补充核心药物治疗白血病的实验研究,丰富中药抗白的科学依据。

[参考文献]

- [1] 张之南,沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科学出版社,2007.
- [2] 杨淑莲. 杨淑莲中医血液病学术集论[M]. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,2020.
- [3] 杨丽,彭瑞,叶晓雯. 1990—2019年中国白血病归因于各类危险因素的疾病负担分析与模型预测[J]. 现代预防医学, 2023,50(2):205-210.
- [4] 蓝海,侯丽,郎海燕,等. 常见血液病的中医分类与命名[J]. 中医杂志,2019,60(9):750-753.
- [5] 王茂生,李君,杨淑莲. 髓毒(白血病)中医诊疗辑要[J]. 中国中医急症,2012,21(12):1969-1970.
- [6] 杨淑莲,王茂生. 血液病中医治验心悟[M]. 北京:人民军医出版社,2014.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部):2020年版[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [8] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社,2014.
- [9] 杨洪军,唐仕欢,卢朋. 中医传承辅助平台的开发与应用[M]. 福州:福建科学技术出版社,2013.
- [10] 颜艳,王彤. 医学统计学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2020.
- [11] 张浩彬,周伟珠. IBM SPSS Modeler 18.0数据挖掘权威指南[M]. 北京:人民邮电出版社,2019.
- [12] 李梢. 网络药理学[M]. 北京:清华大学出版社,2022.
- [13] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e83922.
- [14] 赵信救. 圣济总录校注上[M]. 上海:上海科学技术出版社,2016.
- [15] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京:中医古籍出版社,1997.
- [16] 薛己. 薛氏医案[M]. 北京:中国中医药出版社,1997.
- [17] 陶弘景,尚志钧. 名医别录辑校本[M]. 北京:中国中医药出版社,2013.
- [18] 甄权,尚志钧. 药性论[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2006.
- [19] 寇宗奭. 本草衍义[M]. 北京:中国医药科技出版社,2018.
- [20] 张锡纯. 医学衷中参西录上[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2021.
- [21] 汪绮石. 理虚元鉴[M]. 北京:中国医药科技出版社,2018.
- [22] 汪昂. 医方集解[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011.
- [23] 周礼达. 泉州本草彩色图谱[M]. 天津:天津科学技术出版社,2018.
- [24] 赵以德衍义. 金匱玉函经二注[M]. 北京:人民卫生出版社,1990.
- [25] 张元素. 医学启源[M]. 北京:中国中医药出版社,2019.
- [26] 吴昆. 医方考[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [27] 宋太医局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京:中国中医药出版社,2020.
- [28] 傅大治,傅华洲. 四君子汤防治白血病研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志,2013,23(10):866-868.
- [29] 罗美. 古今名医方论[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.
- [30] 张丽敏. 香砂六君子汤合当归补血汤治疗急性白血病化疗后不良反应的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2015.
- [31] 刘俊. 常见病名医秘验良方[M]. 2版. 北京:化学工业出版社,2022.

- [32] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011.
- [33] 龙石峰. 中药犀角地黄汤加减疗法对急性白血病发热患者的退热作用评价[J]. 抗感染药学,2016,13(4):917-918.
- [34] 张仲景. 伤寒论[M]. 南宁:广西科学技术出版社,2015.
- [35] 乔曦,许世豪,王宇炜,等. 大柴胡汤通过调控 p38 MAPK/IL-6/STAT3 信号通路抑制肝癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(16):19-31.
- [36] 袁惠,黄昌锐,喻正科,等. 护心康片通过 VEGF/VEGFR-2 信号通路影响 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的实验研究[J]. 中国中医急症,2023,32(6):963-968.
- [37] 张山雷. 本草正义[M]. 太原:山西科学技术出版社,2013.
- [38] 卢多逊. 《开宝本草》辑校[M]. 北京:北京科学技术出版社,2019.
- [39] 唐容川. 血证论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [40] 李时珍. 本草纲目[M]. 武汉:崇文书局,2008.
- [41] 吴仪洛. 本草从新[M]. 太原:山西科学技术出版社,2015.
- [42] 张璐. 本经逢原[M]. 北京:中医古籍出版社,2017.
- [43] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 上海:上海科学技术出版社,2005.
- [44] 赵学敏. 本草纲目拾遗[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.
- [45] 张景岳. 景岳全书[M]. 太原:山西科学技术出版社,2006.
- [46] 王晓波,黄世林. 复方黄黛制剂临床与作用机理[M]. 北京:北京科学技术出版社,2011.
- [47] 常敏毅. 日华子本草辑注[M]. 北京:中国医药科技出版社,2016.
- [48] 王茂生,杨淑莲,侯伟,等. 益气解毒活血方联合化疗对成人急性髓细胞白血病患者生存质量的影响[J]. 中国中医急症,2007(11):1330-1331.
- [49] 王雍,王志龙,衣凯宁,等. HTLV-1 病毒蛋白 Tax 和 HBZ 协同促进成人 T 细胞白血病发生的机制[J]. 病毒学报,2019,35(1):149-157.
- [50] 周云龙,林智敏,易小玉,等. PI3K/Akt 信号通路调控急性髓系白血病机制及中医药治疗研究进展[J]. 中国现代医学杂志,2024,34(13):63-70.
- [51] 李慧,张吴霞,熊焯. 欧前胡素调节 MAPK/mTOR/p70S6K 信号通路对急性髓系白血病细胞恶性生物学行为的影响[J]. 河北医药,2023,45(13):1941-1945.
- [52] 陈瑜,陶石,胡敏,等. 槲皮素对白血病细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(3):688-691.
- [53] 朱志明,王娟娟,王苏美,等. 山柰酚抗肿瘤作用的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(3):445-452.
- [54] 赵冰洁,车虹,胡琰,等. β -谷甾醇通过诱导 ROS 累积造成氧化应激抑制 K562/ADR 细胞增殖并促进凋亡和分化[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(4):641-645.
- [55] 袁长威,熊媛媛,张青兰,等. 芒柄花黄素对白血病 HL-60 细胞增殖、凋亡和 miR-21/PTEN/AKT 信号通路的影响[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(7):1062-1066.
- [56] 韩萍萍,王怀宇,蔡云,等. 甘草查尔酮 A 对 HL-60 细胞恶性生物学行为的抑制作用及其机制[J]. 山西医科大学学报,2024,55(6):689-697.
- [57] Wen D, Xiao H, Gao Y, et al. N6-methyladenosine-modified SENP1, identified by IGF2BP3, is a novel molecular marker in acute myeloid leukemia and aggravates progression by activating AKT signal *via* de-sumoylating HDAC2 [J]. Molecular Cancer, 2024, 23(1):116.
- [58] Liang D, Wang Q, Zhang W. JAK/STAT in leukemia: a clinical update [J]. Molecular Cancer, 2024, 23(1):25.
- [59] Carter J L, Hege K, Yang J, et al. Targeting multiple signaling pathways: the new approach to acute myeloid leukemia therapy [J]. Signal Transduction Targeted Therapy, 2020, 5(1):288.
- [60] Litzow M R, Ferrando A A. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. Blood, 2015, 126(7):833-841.

[责任编辑:黄敏]