赵豫东,郭冰冰,付雅珍,等.基于数据挖掘与网络药理学的中药复方筛选及其对鸡滑液囊支原体的作用机制研究[J].中兽医学杂志,2025,60(2):69-83.
ZHAO Y D,GUO B B,FU Y Z,et al.Exploring the mechanism of action of traditional Chinese medicine formulas in treating *Mycoplasma synoviae* in chickens based on data mining and network pharmacology[J].Traditional Chinese veterinary medicine,2025,60(2):69-83.

基于数据挖掘与网络药理学的中药复方筛选及其对鸡滑液囊支原体的作用机制研究

赵豫东[1],郭冰冰[2],付雅珍[1],伍思锦[1],马淑亚[1],陈　曦[3],刘　洋[1],赵晓娜[1*]

(1.山东农业大学 动物医学院,山东 泰安 271017;2.山东农业大学 生命科技学院,山东 泰安 271017;3.山东农业大学 动物科技学院,山东 泰安 271017)

摘要:【目的】旨在筛选出用于治疗鸡滑液囊支原体(MS)的新型中药复方并探究其作用机制。【方法】结合数据挖掘与网络药理学方法,筛选出有效治疗MS的中药组方,并分析其活性成分与作用靶点。通过文献数据挖掘,筛选出近30年来常用于治疗MS的中药复方,并参考"君臣佐使"原则,结合关联规则、聚类分析和性味归经结果,确定"防己、黄芩、泽泻、石膏、当归、川芎、麻黄、甘草"作为新组方;同时利用网络药理学平台对该复方的主要化学成分进行筛选与靶点预测,构建"药物-成分-靶点"网络关系图。【结果】(1)GO和KEGG富集分析结果显示,该复方主要作用于转录调控、信号转导及炎症反应等生物过程,显著富集于脂质与动脉粥样硬化通路、cAMP信号通路等关键通路;(2)分子对接结果表明,Galrani等化学成分与核心靶点之间具有较强的结合亲和力。【结论】基于数据挖掘与网络药理学相结合的方法,筛选出了一种多靶点、整体调节治疗MS的中药候选复方,为中医药在MS防治中的应用提供了新思路和理论支持。

关键词:数据挖掘;网络药理学;中药候选复方;鸡滑液囊支原体
中图分类号:S853.7;S855　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1003-8655(2025)02-069-14

Exploring the mechanism of action of traditional Chinese medicine formulas in treating *Mycoplasma synoviae* in chickens based on data mining and network pharmacology

ZHAO Yudong[1], GUO Bingbing[2], FU Yazhen[1], WU Sijin[1], MA Shuya[1], CHEN Xi[3], LIU Yang[1], ZHAO Xiaona[1*]

(1.College of Veterinary Medicine, Shandong Agricultural University, Tai'an, Shandong 271017, China; 2.College of Life Science and Technology, Shandong Agricultural University, Tai'an, Shandong 271017, China; 3.College of Animal Science and Technology, Shandong Agricultural University, Tai'an, Shandong 271017, China)

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2025MS385)
Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province(ZR2025MS385)

作者简介:赵豫东,orcid.org/0009-0003-9328-4064,15237868112@163.com;*通信作者:赵晓娜,副教授,博士,主要从事中兽医与中兽药学研究,orcid.org/0000-0002-2970-9465,zhaoxn@sdau.edu.cn。

©《中兽医学杂志》编辑部,开放获取CC BY-NC-ND协议

Abstract: [**Objective**] The aim was to screen a new Chinese herbal compound for the treatment of *Mycoplasma synoviae* (MS) in chickens and to study its mechanism. [**Method**] In this study, data mining and network pharmacology were combined to screen effective Chinese medicine prescriptions for the treatment of MS and to analyze their active components and targets. Through literature data mining, traditional Chinese medicine compounds commonly used in the treatment of MS over the past 30 years were identified, and "Stephaniae Tetrandrae Radix, Scutellariae Radix, Alismatis Rhizoma, Gypsum Fibrosum, Angelicae Sinensis Radix, Chuanxiong Rhizoma, Ephedrae Herba, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma" were determined as new prescriptions by referring to the principles of monarch, minister, assistant, envoy, association rules, cluster analysis and the results of meridian tropism. At the same time, the main chemical components of the compound were screened and the targets were predicted by using the network pharmacology platform, and the "drug-component-target" network diagram was constructed. [**Result**] (1) GO and KEGG enrichment analysis showed that the compound mainly acted on biological processes such as transcriptional regulation, signal transduction and inflammatory response, and was significantly enriched in key pathways such as lipid and atherosclerosis pathway and cAMP signaling pathway. (2) Molecular docking results showed that chemical components such as Galrani had strong binding affinity with core targets. [**Conclusion**] Based on the combination of data mining and network pharmacology, this study screened a new compound of traditional Chinese medicine with multi-target and overall regulation, which provided new ideas and theoretical support for the application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of MS.

Keywords: data mining; network pharmacology; candidate compound of traditional Chinese medicine; *Mycoplasma synovialum*

【研究意义】鸡滑液囊支原体(*Mycoplasma synoviae*,MS)是一种可引发鸡和火鸡的急性或慢性传染病的病原体。该病原体以侵害鸡的腱鞘、滑液囊和气囊为主,其特征为关节肿胀、滑膜发炎、腱鞘发炎等[1]。在临床上,MS感染的鸡群在发病初期全身症状不明显,仅表现为采食量轻度下降和精神轻度萎靡;随着发病时间的延长,感染的鸡会出现一些典型症状,如跛行、关节肿胀、采食量明显下降、精神萎靡不振、闭眼呆立、拉绿色稀便、行走缓慢甚至困难[2];随着病情进一步发展,鸡群出现羽毛杂乱和鸡冠萎缩,尤其是肉鸡,其生产性能受到严重影响[3];到发病后期,病鸡常出现脱水、消瘦和营养不良等症状[2],严重者可致死亡。MS一年四季均可发生,但由于春冬季节气候变化较大,易使鸡产生较大应激,导致MS在春冬季节发病率较高[4]。不同日龄的鸡均易感染MS,但雏鸡的易感性通常高于成年鸡[5]。例如,4~16周龄的鸡由于其免疫系统尚未完全发育,对病原体的抵抗力较弱,最易感染MS[6-7];而成年鸡对病原体的抵抗力较强,多为隐性感染[4]。MS的传播方式通常有水平传播和垂直传播[2],其感染发病率高,但死亡率较低,一般在1%左右,最高不超过20%[8]。此外,MS还具有易产生耐药性、疫苗免疫效果不佳等特点[9],给养殖业带来巨大经济损失。【前人研究进展】MS在我国流行极为广泛,且发病率逐年上升,给我国养禽业的防控工作带来了极大挑战[10]。Sun等[11]发现在2010—2015年,我国广东、广西、福建等16个省、自治区、直辖市的9 773个肉鸡群受到MS感染,鸡胚感染率达16.29%;冀锡霖等[12]通过血清学调查发现,我国国内21个地区鸡群MS阳性感染率为20.7%;丁美娟等[13]也报道在我国河南、广东、广西、上海等地区成功分离到MS。这些研究和报道都表明MS传播广泛、难以净化,严重危害我国养禽业。当前的防治策略以抗生素治疗与疫苗免疫为主,但存在明显局限:MS天然缺乏细胞壁,对β-内酰胺类药物具有天然耐药性[14];同时,抗生素难以在血供不足的关节、脚垫、胸骨嵴等组织中达到理想浓度[14],且长期使用或滥用易导致耐药性产生、药物残留及养殖成本上升;现有疫苗保护率有限,且难以根除场内隐性感染鸡群。相较之下,中药具有来源广、价格低、可食用、可药用、低残留等多种优势[15],并且多种中药成分组合使用,能够发挥协同效应,针对MS感染的不同环节实现更为全面、有效的防治效果[15]。因此,中药在治疗MS方面的应用被视为替代抗生素和推动绿色生产的重要研究方向。

【本研究切入点】在传统的单一试验方法中,中药成分的复杂多样性和多靶点疗效特性[14],使得药物筛选的效率和准确性受到一定限制。而网络药理学作为一种新兴的研究方法,在中药筛选中具有重要的应用价值,为解析中药复方治疗 MS 的作用机制提供了现代方法学支撑。通过建立“药物-靶点-疾病”的网络模型,不仅有助于深入理解药物作用机制和治疗效果,还能在分子水平上揭示其作用原理[15]。此外,网络药理学结合系统生物学理论与计算生物学方法,能够从整体上对中药进行分析,揭示其多靶点协同作用机制,提供更加全面、高效的筛选手段。【拟解决的关键问题】本研究拟通过数据挖掘筛选出有效治疗 MS 的中药组方,并采用网络药理学方法,筛选该新复方的主要活性成分;进一步结合分子对接技术,探究其对 MS 的潜在作用靶点和作用机制,为新复方治疗 MS 提供理论基础。

1　材料与方法

1.1　文献挖掘与数据处理

1.1.1　数据来源

在 CNKI、PubMed、Web of Science 和 ScienceDirect 中检索近 30 年与 MS 相关的文献,并建立 MS 文献数据库以供后续数据挖掘。

1.1.2　纳入标准和排除标准

纳入标准:①研究对象明确为 MS;②研究内容涉及 MS 的病原学、流行病学、致病机制、临床表现、免疫学特征、药物治疗或中药防治等;③文献类型为学术论文,包括研究论文、综述、病例分析等;④发表时间在检索设定的近 30 年范围内;⑤文献信息完整且可获取全文或摘要。

排除标准:①研究对象非 MS(如其他动物的 MS 或其他种类支原体);②文献内容与 MS 无直接关联;③会议简讯、新闻报道、专利、未公开发表的论文等非学术性文献;④重复发表或内容重复的文献;⑤文献缺乏关键数据、无法获取全文或质量明显不符合本研究要求者。

1.1.3　数据处理

将 CNKI 中收集到的有效治疗 MS 的中药组方统计汇总(PubMed 等英文数据库中未查到有效治疗 MS 的中药组方),经过排序、转置、单列等一系列处理后,参照《中华人民共和国药典》(2020 年版)将中药进行规范化标准化命名,如“制半夏”规范为“半夏”,“薏仁”规范为“薏苡仁”等,并构建数据透视表、药物矩阵和关联规则矩阵。

1.1.4　关联规则和聚类分析

运用 SPSS Modeler18.0 软件与 SPSS Statistics 26.0 软件进行关联规则分析及聚类分析。关联规则分析可用于评估药物与药物之间的关联性,以此筛选核心用药组合。根据单味中药在文献中出现的频次,筛选出前 30 味核心中药;再通过 SPSS Statistics 26.0 软件进行聚类分析,并依据树状图的聚类结果选择合适的 y 轴截断值,将 30 味中药分成 7~8 类。同时,参照《中华人民共和国药典》(2020 年版)统计这 30 味中药的性味归经。最后,结合“君臣佐使”原则、关联规则分析结果、聚类分析结果和性味归经结果,确定一个有效治疗 MS 的中药候选复方。

1.2　网络药理学及分子对接

1.2.1　新组方主要成分筛选

采用系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)和中药综合资源数据库(the encyclopedia of traditional Chinese medicine, ETCM)对新组方中的各味中药分别进行检索。在 TCMSP 中按 OB>30%、DL>0.18、Caco-2>0.6、HL≥4h 筛选化学成分;在 ETCM 中保留 druglikeness grading 为“good”或“moderate”的成分。将 2 个数据库筛选到的结果合并、去重以获得主要活性成分。

1.2.2　主要化学成分的相关基因获取

在 PubChem 数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)中检索 TCMSP 数据库和 ETCM 数据库中最终

筛选出来的各味中药化学成分对应的CID号，汇总各味中药化学成分的SMILES符号，将SMILES符号输入SwissTargetPrediction（http://swisstargetprediction.ch），参考中药研究常用标准，设置Probability>0为置信度阈值，剔除无潜在概率的靶点，获取每个化学成分的基因，将所有中药的靶点基因汇总并去重，获得活性成分相关基因。

1.2.3 疾病基因的获取

检索GeneCards数据库（https://www.genecards.org）和OMIM数据库（https://www.omim.org）中与MS相关的基因数据汇总并去重，获得MS相关疾病基因。

1.2.4 药物主要成分基因与疾病基因的交集（Venn图）

在微生信（http://www.bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn/example.html）中导入前面获得的活性成分相关基因与MS相关疾病基因，获得Venn图和交集基因。

1.2.5 构建药物-主要成分-交集基因网络关系图

以交集基因为数据，制作1个work文件和type文件，导入Cytoscape 3.10.2软件中，绘制“药物-成分-交集靶点”网络关系图。

1.2.6 构建 PPI蛋白网络图

在STRING 12.0数据库（http://string-db.org/）中导入获取的交集基因，物种选为*Gallus gallus*，生成PPI蛋白互作网络图。

1.2.7 GO与KEGG富集分析

在DAVID（https://davidbioinformatics.nih.gov）网站中导入前面获取的交集基因，物种选择*Gallus gallus*，提交后选择gene_ontology中的GOTERM_BP/CC/MF和pathways中的KEGG_pathway。保留GO里面Term、Count、*P* value和FDR的各列数据，并以Count列数据高低为依据，分别筛选出Biological process（BP）、Cellular componant（CC）和Molecular functional（MF）中前10个基因，在微生信（http://www.bioinformatics.com.cn）里制作BP、CC和MF三合一图。保留KEGG中Term、Count、*P* value和Enrichment各列数据，并按*P* value列数据升序排列，筛选出前20个基因，在微生信（http://www.bioinformatics.com.cn）里制作富集气泡图。

1.2.8 分子对接及其口袋模型

将Cytoscape 3.10.2软件中导入的交集基因根据degree值从高到低排序，筛选出前8个关键靶点；同理，从PPI蛋白互作数据中筛选出前8个关键靶点。在PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov）中下载这些关键化学成分的3D结构，并利用Open Babel 3.1.1软件将从SDF文件转化为PDB文件。从PDB数据库（https://www.rcsb.org /pdb/）中检索受体蛋白，选择refinement resolution（分辨率）最低、检测方法为X-ray的蛋白结构。利用PyMOL 3.1.6.1软件对受体蛋白进行去水、去配体等操作，采用AutoDockTools 1.5.7软件对受体蛋白进行加氢、电荷平衡等修饰，并将受体蛋白和配体小分子分别转化为PDBQT格式，重复独立运行10次，记录最低结合能的构象。最后利用AutoDockTools 1.5.7对受体蛋白与配体小分子进行分子对接，对接结果使用PyMOL 3.1.6.1进行可视化。

2 结果

2.1 治疗MS中药复方数据筛选与分析

2.1.1 中药使用频次分析

从CNKI近30年的文献中收集到用于有效治疗MS的中药组方，经过排序、转置、单列等一系列处理后，共获得69个中药组方，去除重复项最终得到190味中药。根据出现的频次，筛选出前30味核心中药：甘草（16次）、茯苓（11次）、白术（9次）、桂枝（9次）、白芍（8次）、川芎（8次）、当归（8次）、杏仁（8次）、黄芪（7次）、麻黄（7次）等（表1）。

表 1　用于治疗MS的中药使用频次与频率

Tab.1　Frequency and relative frequency of traditional Chinese medicine for MS treatment

序号 No.	药名 Drug name	频次 Frequency	频率/% Relative frequency
1	甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	16	8.42
2	茯苓 Poria	11	5.79
3	白术 Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	9	4.74
4	桂枝 Cinnamomi Ramulus	9	4.74
5	白芍 Paeoniae Radix Alba	8	4.21
6	川芎 Chuanxiong Rhizoma	8	4.21
7	当归 Angelicae Sinensis Radix	8	4.21
8	杏仁 Armeniacae Semen Amarum	8	4.21
9	黄芪 Astragali Radix	7	3.68
10	麻黄 Ephedrae Herba	7	3.68
11	半夏 Pinelliae Rhizoma	6	3.16
12	陈皮 Citri Reticulatae Pericarpium	6	3.16
13	防风 Saposhnikoviae Radix	6	3.16
14	黄芩 Scutellariae Radix	6	3.16
15	羌活 Notopterygii Rhizoma et Radix	6	3.16
16	石膏 Gypsum Fibrosum	6	3.16
17	柴胡 Bupleuri Radix	5	2.63
18	独活 Angelicae Pubescentis Radix	5	2.63
19	防己 Stephaniae Tetrandrae Radix	5	2.63
20	薏苡仁 Coicis Semen	5	2.63
21	泽泻 Alismatis Rhizoma	5	2.63
22	栀子 Gardeniae Fructus	5	2.63
23	滑石 Talcum	4	2.11
24	人参 Ginseng Radix et Rhizoma	4	2.11
25	猪苓 Polyporus	4	2.11
26	板蓝根 Isatidis Radix	3	1.58
27	蚕沙 Faeces Bombyx	3	1.58
28	车前子 Plantaginis semen	3	1.58
29	赤小豆 Vignae Semen	3	1.58
30	大黄 Rhei Radix et Rhizoma	3	1.58

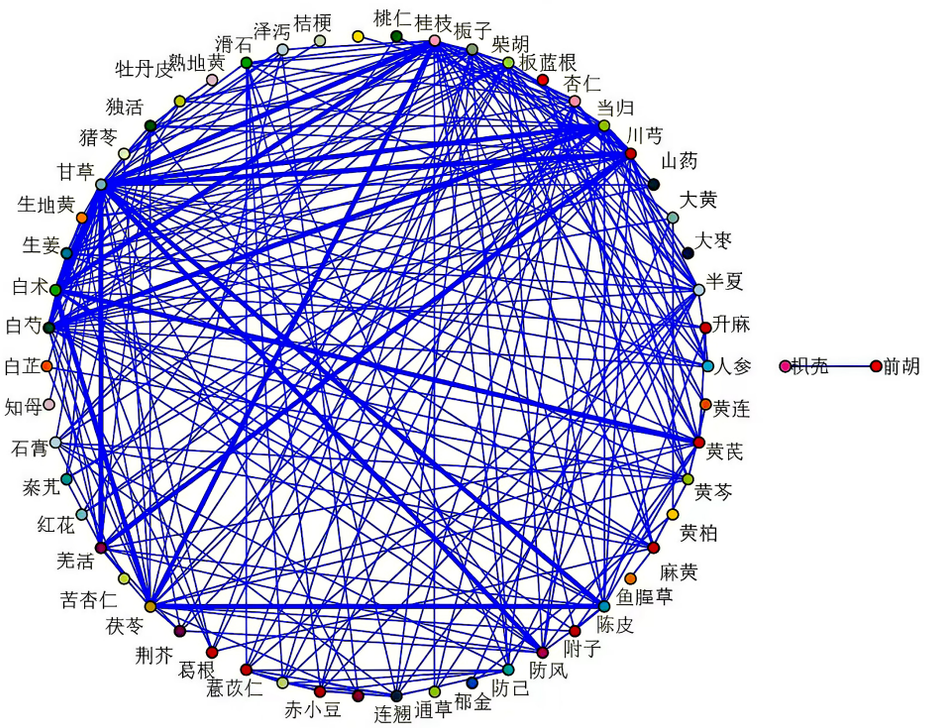
2.1.2　治疗MS中药的药物关联规则分析及聚类分析

运用SPSS Modeler18.0软件与SPSS Statistics 26.0软件对前30味高频中药进行关联规则分析(图1)及聚类分析[16],关联规则分析按照支持度>8%得到10个核心药物组合(表2)。根据聚类分析结果,在y轴截断值为19时,将30味中药分成7类:第一类为滑石、蚕沙、防己、赤小豆、栀子、薏苡仁;第二类为杏仁、麻黄;第三类为石膏;第四类为泽泻、猪苓、车前子、大黄;第五类为黄芩、板蓝根;第六类为桂枝、人参、白芍、当归、半夏;第七类为川芎、羌活、独活、防风、柴胡、黄芪、陈皮、茯苓、白术、甘草(图2)。

2.1.3　治疗MS中药的药物性味归经分析

参考《中华人民共和国药典》(2020年版)对前30味高频中药进行性味归经分析,结果(图3、图4和图5)显示这30味中药的药味以甘性为主(33%),其次为辛味(25%)和苦味(24%);药性以温性为主(31%),其

次为寒性(25%)和平性(13%);归经集中于肺经(20%)和脾经(17%),其次为膀胱经(11%),心经(10%),肝经(9%)和胃经(9%)。



1:甘草;2:茯苓;3:白术;4:桂枝;5:白芍;6:川芎;7:当归;8:杏仁;9:黄芪;10:麻黄;11:半夏;12:陈皮;13:防风;14:黄芩;15:羌活;16:石膏;17:柴胡;18:独活;19:防己;20:薏苡仁;21:泽泻;22:栀子;23:滑石;24:人参;25:猪苓;26:板蓝根;27:蚕沙;28:车前子;29:赤小豆;30:大黄。

1:Glycyrrhizae Radix et Rhizoma;2:Poria;3:Atractylodis Macrocephalae Rhizoma;4:Cinnamomi Ramulus;5:Paeoniae Radix Alba;6:Chuanxiong Rhizoma;7:Angelicae Sinensis Radix;8:Armeniacae Semen Amarum;9:Astragali Radix;10:Ephedrae Herba;11:Pinelliae Rhizoma;12:Citri Reticulatae Pericarpium;13:Saposhnikoviae Radix;14:Scutellariae Radix;15:Notopterygii Rhizoma et Radix;16:Gypsum Fibrosum;17:Bupleuri Radix;18:Angelicae Pubescentis Radix;19:Stephaniae Tetrandrae Radix;20:Coicis Semen;21:Alismatis Rhizoma;22:Gardeniae Fructus;23:Talcum;24:Ginseng Radix et Rhizoma;25:Polyporus;26:Isatidis Radix;27:Faeces Bombyx;28:Plantaginis semen;29:Vignae Semen;30:Rhei Radix et Rhizoma.

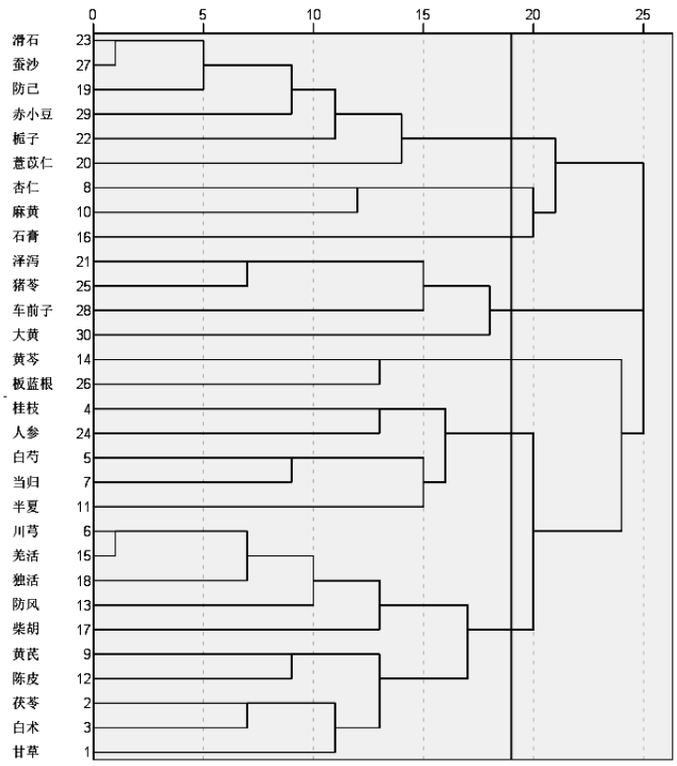
图 1 30味高频中药关联规则网络分析

Fig.1 Network analysis of association rules among 30 high-frequency traditional Chinese medicines

表 2 10个核心药物组合分析

Tab.2 Analysis of 10 core drug combinations

后项 Consequent	前项 Antecedent	支持度百分比 Support percentage	置信度百分比 Percentage of confidence
甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	川芎 Chuanxiong Rhizoma	11.940	87.500
甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	当归 Angelicae Sinensis Radix	11.940	87.500
甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	防风 Saposhnikoviae Radix	8.955	83.333
茯苓 Poria	陈皮 Citri Reticulatae Pericarpium	8.955	83.333
甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	陈皮 Citri Reticulatae Pericarpium	8.955	83.333
川芎 Chuanxiong Rhizoma	羌活 Notopterygii Rhizoma et Radix	8.955	100.000
甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	羌活 Notopterygii Rhizoma et Radix	8.955	83.333
甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	羌活、川芎 Notopterygii Rhizoma et Radix and Chuanxiong Rhizoma	8.955	83.333
甘草 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	川芎、当归 Chuanxiong Rhizoma and Angelicae Sinensis Radix	8.955	83.333
当归 Angelicae Sinensis Radix	白芍、甘草 Paeoniae Radix Alba and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	8.955	83.333



1:甘草;2:茯苓;3:白术;4:桂枝;5:白芍;6:川芎;7:当归;8:杏仁;9:黄芪;10:麻黄;11:半夏;12:陈皮;13:防风;14:黄芩;15:羌活;16:石膏;17:柴胡;18:独活;19:防己;20:薏苡仁;21:泽泻;22:栀子;23:滑石;24:人参;25:猪苓;26:板蓝根;27:蚕沙;28:车前子;29:赤小豆;30:大黄。

1:Glycyrrhizae Radix et Rhizoma;2:Poria;3:Atractylodis Macrocephalae Rhizoma;4:Cinnamomi Ramulus;5:Paeoniae Radix Alba;6:Chuanxiong Rhizoma;7:Angelicae Sinensis Radix;8:Armeniacae Semen Amarum;9:Astragali Radix;10:Ephedrae Herba;11:Pinelliae Rhizoma;12:Citri Reticulatae Pericarpium;13:Saposhnikoviae Radix;14:Scutellariae Radix;15:Notopterygii Rhizoma et Radix;16:Gypsum Fibrosum;17:Bupleuri Radix;18:Angelicae Pubescentis Radix;19:Stephaniae Tetrandrae Radix;20:Coicis Semen;21:Alismatis Rhizoma;22:Gardeniae Fructus;23:Talcum;24:Ginseng Radix et Rhizoma;25:Polyporus;26:Isatidis Radix;27:Faeces Bombyx;28:Plantaginis semen;29:Vignae Semen;30:Rhei Radix et Rhizoma.

图 2　用于治疗 MS 的 30 味高频中药聚类分析

Fig.2　Cluster analysis of the 30 high-frequency Chinese medicines for MS treatment

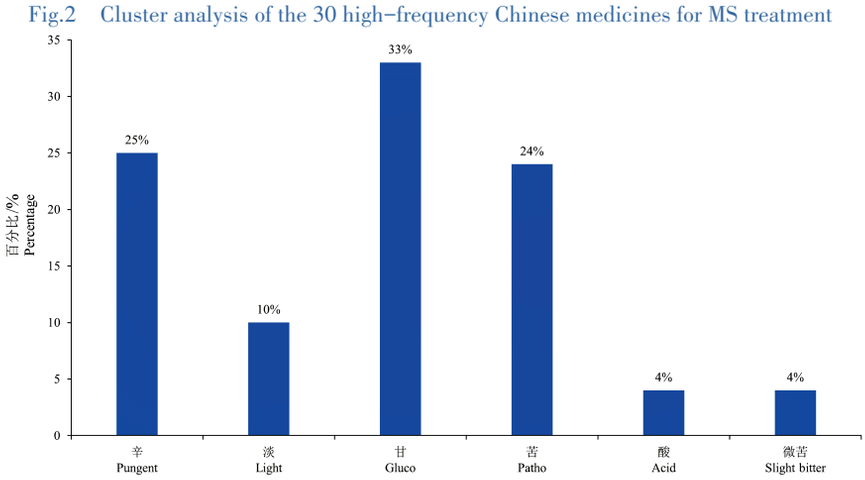


图 3　用于治疗 MS 的 30 味高频中药药味分析

Fig.3　Flavor analysis of 30 high-frequency Chinese medicines for MS treatment

2.1.4　治疗 MS 的新组方确认

根据以上关联规则、聚类分析结果,结合药味、药性、归经和临床实际应用与中医理论,最终选出 8 味中药作为新组方:防己、黄芩、石膏、泽泻、当归、川芎、麻黄、甘草。其中,防己、黄芩为君药,石膏、泽泻为臣药,当归、川芎为佐药,麻黄、甘草为使药,从“清热解毒-利湿消肿-活血止痛-调和修复”的多靶点角度协同治疗 MS。

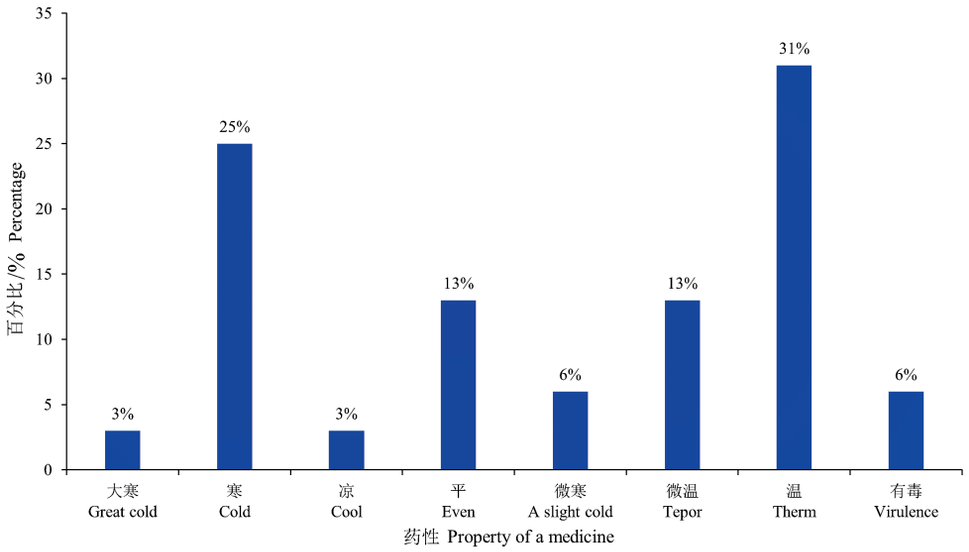


图4 用于治疗MS的30味高频中药药性分析

Fig.4 Medicinal property analysis of 30 high-frequency Chinese medicines for MS treatment

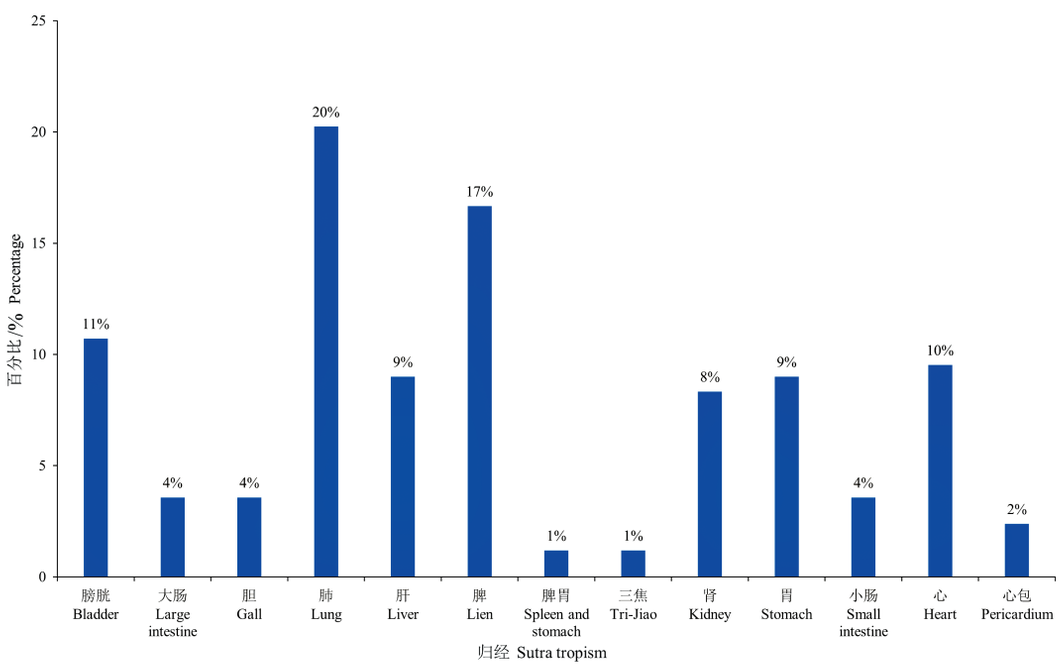


图5 用于治疗MS的30味高频中药归经分析

Fig.5 Meridian tropism analysis of 30 high-frequency Chinese medicines for MS treatment

2.2 网络药理学及分子对接分析

2.2.1 新组方主要成分筛选和基因靶点预测

为了预测新组方的活性成分以及可能作用的蛋白靶点，将TCMSP数据库和ETCM数据库中筛选到的活性成分各自汇总并去重，鉴定出新组方共有331个活性成分：防己（7个）、黄芩（59个）、泽泻（16个）、石膏（1个）、当归（48个）、川芎（37个）、麻黄（35个）、甘草（128个）。将筛选出的331个活性成分的CID号在PubChem数据库中进行检索，汇总各个活性成分的SMILES符号，根据SMILES符号在SWISSTargetPrediction中预测每个化学成分的靶点，将所有靶点汇总并去重，最终匹配到1 332个蛋白靶点。

2.2.2 疾病相关靶点收集

在GeneCards数据库和OMIM数据库中检索“MS”分别得到相关靶点1 300个和200个，汇总后去重，最终获得1 435个疾病靶点，为后续筛选新组方的活性成分和MS的靶点交集奠定基础。

2.2.3　Venn 图构建

将化学成分预测到的 1 332 个蛋白靶点与 1 435 个疾病靶点取交集,最终获得 274 个共同靶点(图 6)。结果表明,这 274 个靶点基因既受 MS 的影响,又可通过新复方来调节,体现出新复方中的 7 味中药与 MS 之间的密切关联。

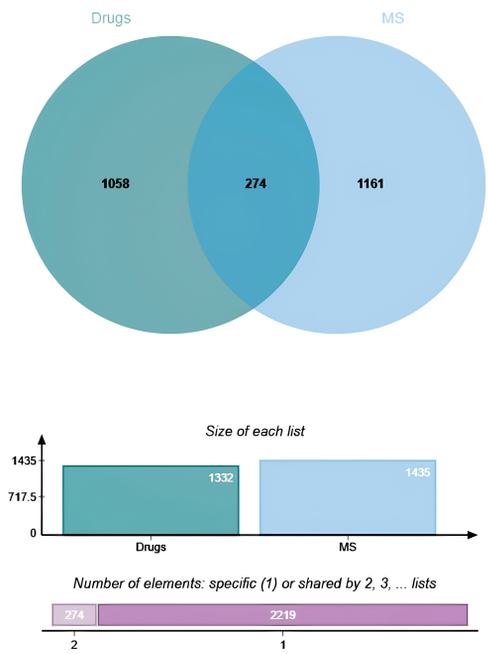


图 6　药物与疾病的交集靶点/Venn 分析

Fig.6　Intersection targets/Venn diagram of drugs and diseases

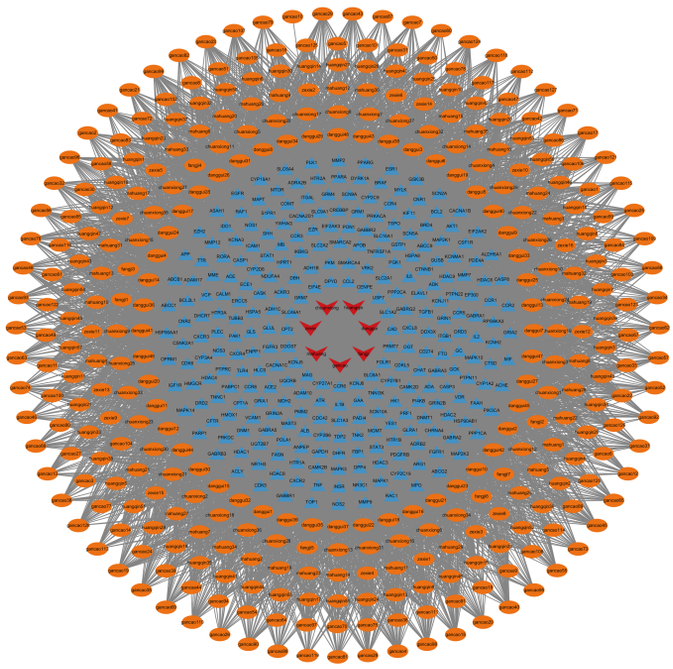


图 7　药物-主要成分-交集基因网络关系分析

Fig.7　Network relationship analysis of drug-main component-intersection gene

2.2.4　药物-主要成分-交集靶点网络关系图的构建

为了探究药物、主要成分和交集靶点三者之间的关联并将其可视化,将 274 个交集靶点导入 Cytoscape 软件,绘制出“药物-成分-靶点”网络关系图(图 7)。该结果显示,多数活性成分并非仅作用于单一靶点,而是同时连接多个靶点,同一靶点也可被多种成分共同调控,整体呈现出典型的“多成分-多靶点”作用特征。进一步分析网络拓扑结构发现,部分成分在网络中具有较高的连接度,比如 Glabranin(gancao50)、Senkyunolide C(chuanxiong31)、2,3,4-Trimethyl-5-Phenyloxazolidine(mahuang35)、4-Ethylresorcinol(danggui42)、Ligustilide(chuanxiong26)、Chrysophanol(chuanxiong21)、Ligustilide(danggui17)、Tetraneurin A(fangji1)等能够同时作用于多个交集靶点;同时,也存在被多种成分共同作用的高连接度靶点,比如 GAPDH、STAT3、IL6、ALB、IL1B、CASP3、ESR1、BCL2 等这些靶点在网络中处于相对核心位置。上述结果表明,该新组方并非通过单一成分或单一靶点发挥作用,而是依赖多种活性成分协同调控多个关键靶点,从整体上干预 MS 的发生与发展过程,为其综合治疗作用提供了网络层面的证据支持。

2.2.5　PPI 蛋白网络图构建

将 274 个交集靶点导入 STRING 数据库,构建 PPI 蛋白互作网络图(图 8)。该结果显示,这些靶点之间存在广泛而紧密的相互联系,网络整体呈现出高度互联的特征,提示相关靶点在生物学功能上并非孤立发挥作用,而是通过蛋白互作共同参与疾病调控。通过对 PPI 网络进行拓扑分析,筛选出 8 个连接度和中心性较高的核心靶点:GAPDH、STAT3、IL6、ALB、IL1B、CASP3、ESR1 和 BCL2。这些靶点在网络中与多个其他蛋白存在相互作用,可能在信号传导、炎症反应及免疫调控等过程中发挥关键枢纽作用。这说明,新组方可能通过调控少数处于网络核心位置的关键蛋白,进而影响多个下游靶点和相关通路,从而放大整体治疗效应,可为后续分子对接提供明确的靶点依据。

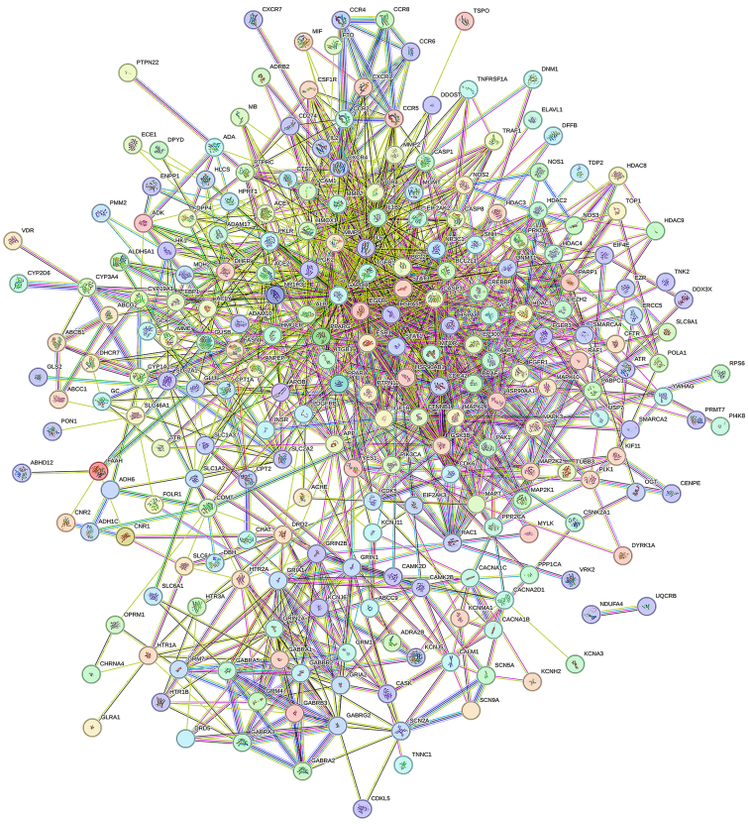


图 8 交集靶点的 PPI 蛋白网络分析

Fig.8 PPI protein network analysis of intersection targets

2.2.6 GO 和 KEGG 富集分析

为了研究新组方通过多靶点协同治疗 MS 的生物学功能及核心作用机制，对 274 个交集靶点进行了 GO（图 9）与 KEGG 富集分析（图 10）。结果显示，交集靶点在 BP、CC 和 MF 3 个层面均有显著富集。在 BP 方面，主要集中在蛋白磷酸化（protein phosphorylation）、由 RNA 聚合酶 II 介导的转录正调控（positive regulation of transcription by RNA polymerase II）、由 RNA 聚合酶 II 介导的转录负调控（negative regulation of transcription by RNA polymerase II）以及信号转导（signal transduction）等过程，提示新组方可能

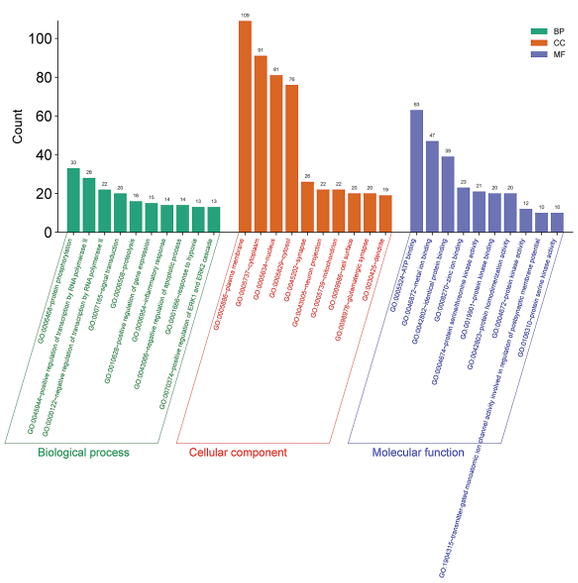


图 9 BP、CC、MF 前 10 个基因的 GO 富集分析

Fig.9 GO enrichment analysis of the top 10 genes of BP, CC and MF

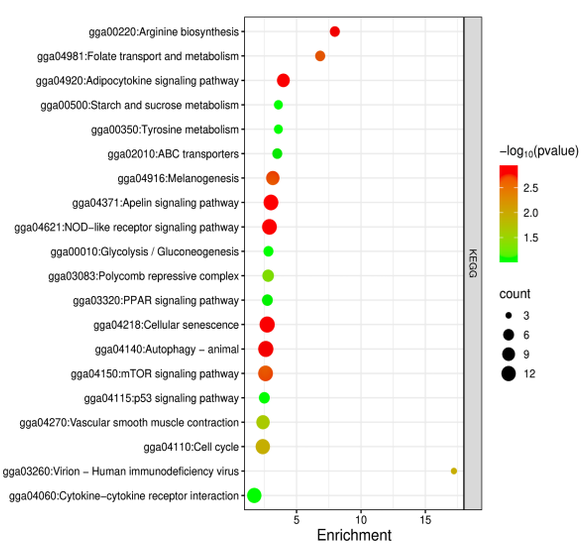


图 10 *P* 值前 20 个基因的 KEGG 富集分析

Fig.10 KEGG enrichment analysis of the top 20 genes with *P* value

通过调控磷酸化事件与转录程序、干预信号转导来实现对病理过程的影响。在CC方面,靶点主要分布于质膜(plasma membrane)、细胞质(cytoplasm)及细胞核(nucleus)等部位,表明新组方的相关靶点可能通过调控细胞受体、胞质信号传导及转录过程发挥作用。在MF方面,显著富集的功能主要包括ATP结合(ATP binding)、金属离子结合(metal ion binding)、相同蛋白结合(identical protein binding)、锌离子结合(zinc ion binding)以及蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性(protein serine/threonine kinase activity)等,提示靶点可能通过蛋白相互作用、能量依赖性的酶促活性与激酶介导的磷酸化修饰,在多条信号通路中发挥枢纽作用。

同时,新组方相关靶点富集于多条KEGG通路。其中,Apelin信号通路(Apelin signaling pathway,GGA04371)富集最显著,颜色最红且气泡很大,说明该通路的富集倍数最高、靶点数很多,是本研究中的关键通路。此外,细胞衰老通路(cellular senescence,GGA04218)、NOD-样受体信号通路(NOD-like receptor signaling pathway,GGA04621)以及动物自噬通路(autophagy-animal,GGA04140)等也显著富集。这些富集结果表明,新组方很可能通过免疫-炎症抑制、代谢与血管功能改善以及自噬与衰老相关的细胞命运调控3条轴线的协同作用,减轻感染相关的炎症与组织损伤,体现出多靶点、多通路的干预特征。

2.2.7　分子对接

为了验证活性成分与靶点之间是否稳定结合以及两者之间的结合能力,对3个关键化学成分(Galrani、Senkyunolide C和4-Ethylresorcinol),以及3个关键蛋白(5ax3、4QUJ和1FM6)进行对接(图11和图12)。

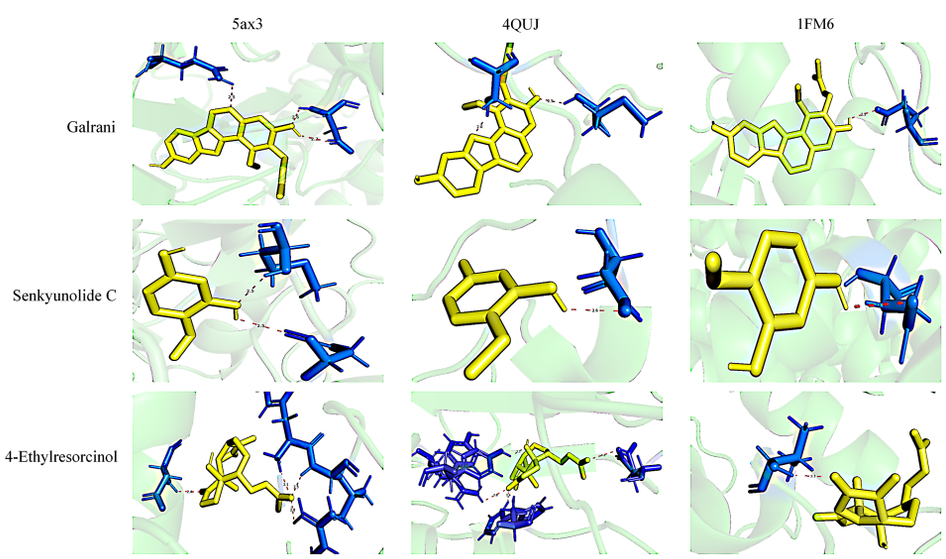


图11　活性成分与蛋白靶点进行分子对接可视化分析

Fig.11　Molecular docking visualization of active components and protein targets

分子对接结果显示,3种小分子均能进入蛋白活性口袋并形成氢键等相互作用,但结合模式存在一定差异。Galrani分子骨架较大,能够与多个关键氨基酸残基作用,在3个蛋白中均表现出稳定的结合构象;4-Ethylresorcinol在4QUJ中与多位点残基形成相互作用,显示出一定的结合优势;而Senkynolide C的结合模式较为单一,与蛋白作用的残基较少,结合稳定性相对较弱。进一步的热图结果(图13)表明,3种化学成分均能与靶蛋白结合,但结合程度存在差异。其中,Galrani与5ax3、4QUJ和1FM6的结合能分别为-8.40 kcal/mol、-6.90 kcal/mol和-8.90 kcal/mol,显著低于其他2种小分子,提示其具有更强的结合亲和力,尤其对1FM6的结合能最低(-8.90 kcal/mol),说明该蛋白可能是Galrani的主要作用靶点。4-Ethylresorcinol的结合能介于-6.10~-7.20 kcal/mol,其中与4QUJ的结合最稳定(-7.20 kcal/mol);Senkynolide C的结合能在三者中最高(-5.00~-5.30 kcal/mol),表明其亲和力最弱。综合结合状况与结合能分析,Galrani与蛋白的亲和力最强,表现出较高的潜在活性,可以作为进一步研究的优选化学成分;4-Ethylresorcinol对4QUJ显示出一定选择性;而Senkynolide C的作用较弱,其药效价值有待进一步验证。

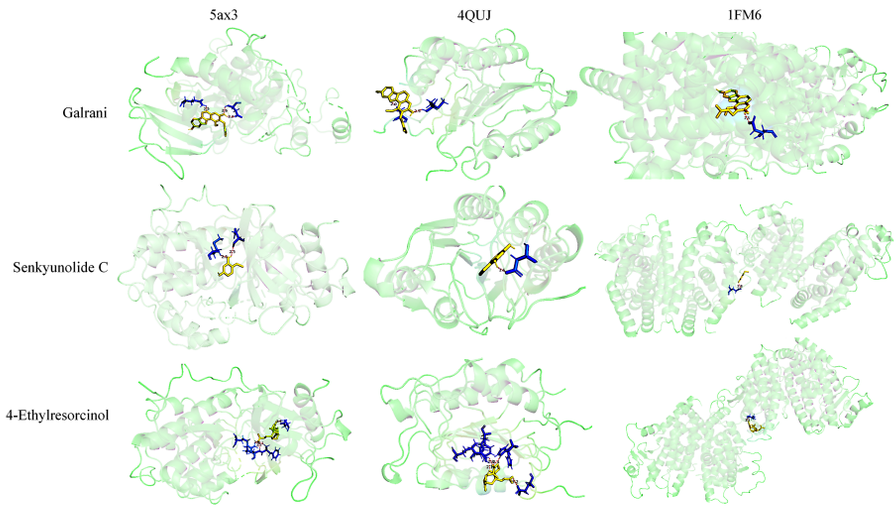


图 12 活性成分与蛋白靶点进行分子对接可视化分析

Fig.12 Molecular docking visualization of active components and protein targets

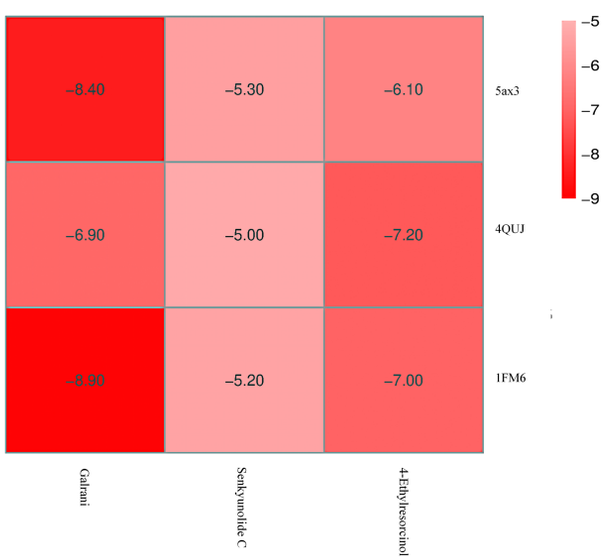


图 13 活性成分与蛋白靶点进行分子对接热图分析

Fig.13 Molecular docking heat map of active components and protein targets

3 讨论与结论

当前，MS的防治依然面临耐药性强、鸡群感染难净化、疫苗免疫效果不佳等难题[17]。中兽医学以“整体观念”和“辨证施治”为核心[18]，在控制病原感染、缓解炎症反应的同时，更注重机体整体功能的调和与免疫状态的恢复。中药复方通过多靶点、多途径的综合调控，不仅能改善临床症状、促进组织修复，还能增强机体抗病能力，从根本上提升防治效果，展现出传统兽医药在MS防治中的独特优势与应用潜力。

本研究通过数据挖掘的方法，系统汇总并分析了近30年来治疗MS的中药组方规律，并构建了“防己、黄芩、泽泻、石膏、当归、川芎、麻黄、甘草”新复方。数据挖掘结果显示，该组方中的药物在频次、关联规则与聚类分析中均表现出高度相关性，且性味以甘、温为主，归经集中于肺、脾二经，符合中兽医“扶正祛邪、燥湿健脾”的治疗原则[14]。同时，该复方中防己作为君药，擅祛风除湿、清热止痛，尤能疏利下焦水湿与郁热。针对MS因湿热壅滞、流注关节所引发的关节肿胀痹痛，防己可直接清利湿热以通络。其所含的粉防己碱等活性成分具有显著的抗炎、镇痛及免疫调节作用，亦可有效缓解MS相关关节炎症与疼痛症状[19]；黄芩、石膏为臣药，黄芩清热燥湿，擅长清泻肺与三焦之火，旨在消除MS感染所引发的湿热这一核心病理因素[19]；石膏作为臣药，可清热泻火，力大功专，提供强大的抗炎退热作用，迅速控制急性炎症反应，为方中“清火药”的代表[20]；泽泻、当归、川芎为佐药，泽泻利水渗湿，引导湿热之邪从小便而出，

与防己、黄芩协同,增强全方清除湿邪的能力;当归补血活血,改善病变关节部位的血液循环,促进组织修复,同时“治风先治血,血行风自灭”,以活血助祛风湿[19];川芎活血行气、祛风止痛,为“血中气药”,与当归相配,增强行气活血、通络止痛之效,专攻MS导致的关节痹痛[19];麻黄、甘草为使药,麻黄可发汗解表、宣肺通络[21],在方中与防己相配,能宣通腠理,开泄郁闭,使邪有出路;甘草作为使药,可调和诸药,益气和中[22],使全方寒热并用而不伤正。

进一步通过网络药理学分析,本研究共筛选出331个活性成分和274个交集靶点,并构建了“药物-成分-靶点”多维网络。GO与KEGG富集分析结果表明,新组方的作用机制主要集中在蛋白磷酸化、RNA聚合酶II介导的转录正调控与负调控,以及信号转导等生物过程,并显著富集于“Apelin信号通路”、“细胞衰老通路”及“NOD样受体信号通路”等,其中Apelin信号通路的显著富集尤其值得关注。同时,有研究[23]总结了近期Apelin/APJ系统的研究进展,进一步证实该系统参与血管舒张、微循环调节、代谢稳态以及抗炎与组织保护等过程。因此,本研究的富集结果提示,该组方可能通过调节Apelin/APJ介导的炎症-代谢-微循环网络,减轻感染相关的炎症与组织损伤。

分子对接结果验证了新组方中关键活性成分与核心靶点之间具有较强的结合能力。其中,Galrani在多个靶点上表现出很强的结合亲和力,最低结合能达-8.90 kcal/mol,提示其可能是该复方中发挥主要作用的化学成分之一。Senkyunolide C与4-Ethylresorcinol虽结合能相对较高,但仍具备一定的靶向潜力,尤其在与4QUJ等蛋白的对接中显示出选择性结合特征。这些结果从结构层面揭示了新组方中成分与靶点之间的相互作用模式。

综上所述,本研究基于数据挖掘与网络药理学方法,筛选出治疗MS的中药候选复方“防己、黄芩、泽泻、石膏、当归、川芎、麻黄、甘草”。网络药理学分析表明,该复方可能通过调节免疫-炎症抑制、改善代谢与血管功能以及调控自噬与衰老相关的细胞命运等多途径发挥作用,从而减轻感染相关炎症反应与组织损伤,体现出多靶点、多通路的干预特征。分子对接进一步表明,复方中的关键成分可与多个核心靶点形成稳定结合,为该复方的多靶点协同机制提供了分子层面的验证。本研究为阐释中药复方治疗MS的作用机制提供了新的思路与理论参考,但仍存在一定局限:首先,数据挖掘依赖于已公开的文献与数据库信息,样本量有限,可能导致部分潜在有效成分或靶点未被全面涵盖;其次,网络药理学与分子对接属于基于计算的预测性研究,其结果仍需通过后续体外试验、动物模型及临床研究加以验证。下一步将结合试验研究深入验证该复方的药效物质基础与作用机制。

参考文献 References:

[1] 李博学.鸡滑液囊支原体病的诊断及防治[J].畜禽业,2024,35(4):86-88.
LI B X.Diagnosis and control of *Mycoplasma synoviae* disease in chickens[J].Livestock and poultry industry,2024,35(4):86-88.

[2] 马爽,郭莉莉,宋新宇,等.鸡滑液囊支原体感染的流行病学调查与分析[J].中国家禽,2016,38(23):68-71.
MA S,GUO L L,SONG X Y,et al.Epidemiological investigation and analysis of *Mycoplasma synoviae* infection in chickens[J].China poultry,2016,38(23):68-71.

[3] 丁美娟,尹秀凤,黄显明,等.鸡滑液囊支原体病研究进展[J].中国家禽,2013,35(13):39-41.
DING M J,YIN X F,HUANG X M,et al.Research progress of *Mycoplasma synoviae* disease in chickens[J].China poultry,2013,35(13):39-41.

[4] 雷元元,郭磊,陈信,等.鸡滑液囊支原体病研究进展[J].农业科学研究,2017,38(1):57-60.
LEI Y Y,GUO L,CHEN X,et al.Research progress of *Mycoplasma synoviae* disease in chickens[J].Journal of agricultural sciences,2017,38(1):57-60.

[5] 宋丽丹.鸡滑液囊支原体(MS)对养鸡业的危害[J].畜牧兽医科技信息,2018(9):135.
SONG L D.Harm of *Mycoplasma synoviae*(MS)to the chicken industry[J].Chinese journal of animal husbandry and veterinary medicine,2018(9):135.

[6] 任智彬,邵丽玮,王珏,等.鸡滑液囊支原体检测方法和防控措施研究进展[J].北方牧业,2023(23):32.
REN Z B,SHAO L W,WANG J,et al.Research progress on detection methods and prevention and control measures of *Mycoplasma synoviae* in chickens[J].Northern animal husbandry,2023(23):32.

[7] 郑旭栋,卢永娟,岳振华.鸡滑液囊支原体病的诊断及防治[J].家禽科学,2025,47(6):60-62.

ZHENG X D, LU Y J, YUE Z H. Diagnosis and control of *Mycoplasma synoviae* disease in chickens[J]. China poultry science, 2025, 47(6): 60-62.

[8] 牛玉娟, 王亮, 王鹏飞, 等. 山东省部分地区蛋种鸡鸡白痢和滑液囊支原体病的流行病学调查[J]. 中国动物检疫, 2016, 33(8): 21-26.
NIU Y J, WANG L, WANG P F, et al. Epidemiological investigation on pullorosis and *Mycoplasma synoviae* of laying breeder hens in part area of Shandong Province[J]. China animal health inspection, 2016, 33(8): 21-26.

[9] 石晓磊. 鸡滑液囊支原体的分离鉴定及其活疫苗免疫效果的评价[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2018.
SHI X L. Isolation and identification of *Mycoplasma synoviae* and evaluation of the effect of live-vaccine[D]. Xianyang: Northwest A & F University, 2018.

[10] 黄阳, 杨宏, 王向林. 鸡滑液囊支原体病的流行特征与综合防控技术研究进展[J]. 家禽科学, 2025, 47(9): 31-37.
HUANG Y, YANG H, WANG X L. Research progress on epidemic characteristics and comprehensive prevention and control technology of *Mycoplasma synoviae* disease in chickens[J]. China poultry science, 2025, 47(9): 31-37.

[11] SUN S K, LIN X, CHEN F, et al. Epidemiological investigation of *Mycoplasma synoviae* in native chicken breeds in China [J]. BMC veterinary research, 2017, 13(1): 115.

[12] 冀锡霖, 宁宜宝. 鸡感染鸡毒霉形体和滑液霉形体情况的调查[J]. 中国兽医科技, 1986(12): 23-25.
JI X L, NING Y B. Investigation of infections with *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* in chickens[J]. Chinese journal of veterinary science and technology, 1986(12): 23-25.

[13] 丁美娟, 张小飞, 尹秀凤, 等. 鸡滑液囊支原体的分离和鉴定研究[J]. 中国家禽, 2011, 33(24): 27-29.
DING M J, ZHANG X F, YIN X F, et al. Isolation and identification of *Mycoplasma synoviae* from broiler breeders[J]. China poultry, 2011, 33(24): 27-29.

[14] 贾艺鑫, 姚兆锋, 宋姝缇, 等. 鸡滑液囊支原体病及其中药治疗的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2024(23): 1-5.
JIA Y X, YAO Z F, SONG S T, et al. Research progress of *Mycoplasma synoviae* disease in chicken and it's treatment with traditional Chinese medicine[J]. Heilongjiang animal science and veterinary medicine, 2024(23): 1-5.

[15] 陈纯钰. 复方中药制剂对鸡滑液囊支原体防治效果及作用机制的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2024.
CHEN C Y. Effect and mechanism of compound Chinese medicine preparation on *Mycoplasma synoviae* of chicken[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2024.

[16] 陈瑞莲, 刘健, 汪元, 等. 刘健教授中医药治疗干燥综合征用药规律的数据挖掘研究[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(6): 1-5.
CHEN R L, LIU J, WANG Y, et al. On professor LIU Jian′s medication rule in the treatment of Sjögren′s syndrome with Chinese medicine by data mining[J]. Rheumatism and arthritis, 2021, 10(6): 1-5.

[17] 王艳丰, 张丁华, 朱金凤. 鸡滑液囊支原体病流行现状及防控技术研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2021, 48(8): 3038-3049.
WANG Y F, ZHANG D H, ZHU J F. Research progress on epidemic status and prevention and control technology of *Mycoplasma synoviae* infection [J]. China animal husbandry & veterinary medicine, 2021, 48(8): 3038-3049.

[18] 蒋泽贵. 中兽医临床中常用的辨证施治方法探讨[J]. 畜禽业, 2025, 36(5): 90-93.
JIANG Z G. Discussion on the methods of syndrome differentiation and treatment commonly used in veterinary clinic of traditional Chinese medicine[J]. Livestock and poultry industry, 2025, 36(5): 90-93.

[19] 刘洋, 柴书霞, 赵艳, 等. 蛋鸡滑液囊支原体病的病因病机分析[J]. 中兽医医药杂志, 2024, 43(6): 78-81.
LIU Y, CHAI S X, ZHAO Y, et al. Analysis of etiology and pathogenesis of *Mycoplasma synoviae* disease in laying hens[J]. Journal of traditional Chinese veterinary medicine, 2024, 43(6): 78-81.

[20] 王陶陶, 杨德林, 韩娜, 等. 中药石膏药理作用研究进展与其清热物质基础探讨[J]. 中国中药杂志, 2024(4): 853-857.
WANG T T, YANG D L, HAN N, et al. Research progress in pharmacological effects of Gypsum Fibrosum and material basis for its heat-clearing effect [J]. China journal of Chinese materia medica, 2024(4): 853-857.

[21] 黄玲, 王艳宁, 吴曙, 等. 中药麻黄药理作用研究进展[J]. 中外医疗, 2018, 37(7): 195-198.
HUANG L, WANG Y N, WU S, et al. Research progress of pharmacological effects of traditional Chinese medicines ephedrae [J]. China & foreign medical treatment, 2018, 37(7): 195-198.

[22] 王波, 王丽, 刘晓峰, 等. 中药甘草成分和药理作用及其现代临床应用的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(2): 316-320.
WANG B, WANG L, LIU X F, et al. Research progress on the components, pharmacological effects and modern clinical application of *Radix Glycyrrhiza* [J]. China medicine, 2022, 17(2): 316-320.

[23] WANG X, ZHANG L, LI P S, et al. Apelin/APJ system in inflammation[J]. International immunopharmacology, 2022, 109: 108822.

(责任编辑: 熊淑琪)