

吉贝咳喘胶囊在治疗AECOPD中 抗菌抗病毒有效成分的网络 药理学研究

曾倩^{1*}, 王祥培², 徐锋¹, 靳风云¹, 吴红梅^{1#}

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²贵州民族大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2021年10月2日; 录用日期: 2021年11月2日; 发布日期: 2021年11月9日

摘要

目的: 基于网络药理学方法分析吉贝咳喘胶囊有效成分抗菌抗病毒作用在治疗急性加重慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)中的作用机制研究。方法: 通过CNKI、TCMSP、SwissTargetPrediction、化源网等数据库检索搜集并筛选吉贝咳喘胶囊中吉祥草、黄芩、浙贝母、蛤壳、毛大丁草、麻黄、桑白皮、葶苈子、天竺黄、僵蚕、地龙11味中药的主要成分及靶点信息, 用Cytoscape3.8.0软件构建药物-成分-靶点网络; 通过GeneCards数据库搜集抗菌、抗病毒的相关靶点信息; 借助Venny在线平台分析共有交集靶点并绘制韦恩图; 通过STRING平台进行蛋白质相互作用分析, 构建PPI网络; 通过David数据库进行GO分析及KEGG信号通路富集分析($P < 0.05$)。结果: 共筛选获得吉贝咳喘胶囊161个主要成分、883个靶点, 抗菌、抗病毒相关靶点6465个, 共同交集靶点537个, 筛选核心潜在靶点有ATK1、MAPK3、RELA、NF- κ B1、PAK3CA、MAPK1、MAPK14、MAPK8、TNF等34个; 获得GO生物过程358条、KEGG信号富集通路103条, 主要涉及PI3K/Akt信号通路、MAPK信号通路、toll样受体信号通路、T细胞受体信号通路、TNF信号通路等。结论: 本研究结果表明, 吉贝咳喘胶囊可能通过各药材的活性成分作用于ATK1、MAPK3、RELA、NF- κ B1、PAK3CA、TNF等关键靶标参与PI3K/Akt信号通路、MAPK信号通路、toll样受体信号通路、T细胞受体信号通路、TNF信号通路联合发挥抗菌、抗病毒作用, 充分体现了吉贝咳喘胶囊在治疗AECOPD中多成分、多靶点、多通路的抗菌、抗病毒作用机制, 为进一步深入阐明吉贝咳喘胶囊作用机制提供理论参考。

关键词

吉贝咳喘胶囊, AECOPD, 网络药理学, 抗菌, 抗病毒, 信号通路

*第一作者。

#通讯作者。

Network Pharmacology Study of Antibacterial and Antiviral Active Components of JibeiKechuan Capsule in Treatment of A-ECOPD

Qian Zeng^{1*}, Xiangpei Wang², Feng Xu¹, Fengyun Jin¹, Hongmei Wu^{1#}

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Guizhou Minzu University Guiyang Guizhou

Received: Oct. 2nd, 2021; accepted: Nov. 2nd, 2021; published: Nov. 9th, 2021

Abstract

Objective: To analyze the mechanism of antibacterial and antiviral effects of effective components of JibeiKechuan Capsule in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) based on network pharmacology. **Methods:** The main components and target information of 11 traditional Chinese medicines in JibeiKechuan capsule were collected and selected by CNKI, TCMSP, SwissTargetPrediction and Huayuan.com databases. Cytoscape3.8.0 software was used to construct a drug-component-target network. GeneCards database was used to collect antibacterial and antiviral target information. The Venny online platform was used to analyze common intersection targets and draw A Venn diagram. Protein interaction analysis was conducted through STRING platform to build PPI network. GO analysis and KEGG signal pathway enrichment analysis were performed by David database ($P < 0.05$). **Results:** A total of 161 main components, 883 targets, 6465 antibacterial and antiviral related targets and 537 common intersection targets of JibeiKechuan capsule were screened. 34 potential targets were screened, including ATK1, MAPK3, RELA, NF- κ B1, PAK3CA, MAPK1, MAPK14, MAPK8 and TNF. 358 GO biological processes and 103 KEGG signal enrichment pathways were obtained, mainly involving PI3K/Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, T cell receptor signaling pathway, TNF signaling pathway, etc. **Conclusion:** The results of this study indicate that JibeiKechuan capsule may be involved in PI3K/Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, T cell receptor signaling pathway and TNF signaling pathway by acting on ATK1, MAPK3, RELA, NF- κ B1, PAK3CA, TNF and other key targets through the active ingredients of various medicinal materials. The effect of virus fully reflects the antibacterial and antiviral mechanism of JibeiKechuan capsule in the treatment of AECOPD with multiple components, multiple targets and multiple pathways, providing theoretical reference for further elucidating the mechanism of Action of JibeiKechuan capsule.

Keywords

JibeiKechuan Capsule, AECOPD. Network Pharmacology, Antibacterial, Antiviral, Signaling Pathways

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的严重致残的慢性肺部疾病,易合并肺部感染,临床多表现为咳嗽、咯痰、气促、喘息、胸闷等症。目前已成为全球第三大致死性疾病,仅次于缺血性心脏病和卒中,其病因复杂,发病机制复杂、危险因素众多。由感染引起的呼吸道炎症是诱发 COPD 患者疾病急性加重的主要原因之一,当患者受到病毒、细菌感染等原因诱发后出现咳嗽加重、痰液量增多,或出现黄痰、浓痰等症时,此期即为慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD) [1] [2] [3]。吉贝咳喘胶囊作为贵阳中医学院第二附属医院自制中成药,以吉祥草、黄芩、浙贝母、蛤壳、毛大丁草、麻黄、桑白皮、葶苈子、天竺黄、僵蚕、地龙 11 味中药组成,具有清热宣肺、化痰散结、平喘止咳的功效。方中君药吉祥草是我国西南苗族地区常用的传统草药之一,现代研究表明其具有抗菌、抗病毒、抗真菌、抗炎、祛痰镇咳、解痉平喘等作用[4] [5];同时方中黄芩、浙贝母、毛大丁草提取物及其活性成分具有广泛的抗病毒活性,可有效抑制多种危险病毒,作用靶点多样,对病毒感染的各个阶段均有干预作用[6] [7] [8]。目前课题组获得专利表明其对肺炎链球菌、卡塔双球菌、金黄色葡萄球菌有较好的抑菌作用和杀菌作用,能抑制流感病毒[9]。临床证明口服吉贝咳喘胶囊能有效提高 AECOP 及其肺胀痰热郁肺证患者的治疗率[10] [11]。但其具体作用机制不清楚,因此,本文基于网络药理学方法分析吉贝咳喘胶囊抗菌、抗病毒作用在治疗 AECOPD 中的作用机制研究。为进一步深入阐明吉贝咳喘胶囊作用机制提供理论参考。

网络药理学(Network pharmacology)是最初由 Hopkins 在 2007 年提出的一门新兴学科,是指在网络数据库快速发展的背景下,通过系统观察药物对疾病的干预和影响,预测药物的致病作用机制,并从整体的角度来阐述复方与机体之间的相互作用,揭示“复方-多成分-多靶点-疾病”网络关系[12] [13]。

2. 方法

2.1. 吉贝咳喘胶囊相关靶点筛选及药物-成分-靶点网络构建

通过中药系统药理数据库和分析平台(TCMSP <https://tcmsp-e.com>)、CNKI、化源网、SwissTargetPrediction 等检索吉贝咳喘胶囊各味中药的所有化合物成分,根据口服生物利用度(Oral bioavailability, OB) ≥ 30 和类药性(Drug likeness, DL) ≥ 0.18 为 ADME 属性值及对活性成分进行筛选,得到吉贝咳喘胶囊 11 个中药的 161 个有效成分,并利用化学成分进行检索,得到相应的蛋白质靶点。筛选结束后,运用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org>)查询并规范相对应的官方基因名称(official gene symbol),合并并删除重复值。运用 Cytoscape3.8.0 软件构建“药物-成分-靶点”网络,利用 Cytoscape3.8.0 软件中的“Network Analyzer”进行拓扑属性分析。

2.2. Antibacterial、Antiviral 相关靶点预测及韦恩图制作

通过 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/Guide/Publications>),以“anti-bacterial、anti-viral、Antibacterial and antiviral”为关键词检索与抗菌、抗病毒相关的疾病靶点,合并靶点并删除重复值,建立相关疾病基因靶点数据集。通过 Venny 在线制作平台(Venny 2.1.0 (sic.es)c)将药物基因靶点和疾病基因靶点相映射,绘制韦恩图并获得药物-疾病交集基因靶点。

2.3. PPI 网络的构建与分析

将药物 - 疾病交集基因靶点导入到 STRING11.5 数据库(<https://string-db.org>)中构建蛋白相互作用网络, 设置物种种类为“Homesapiens”(人类), 最低互相作用阈值设置为“high confidence”(>0.900), 隐藏网络中未连接的节点, 其余均为默认值, 得到 PPI 网络图和 TSV 文件, 将 TSV 文件导入 Cytoscape3.8.0 软件中, 构建 PPI 网络, 进行拓扑属性分析, 筛选核心靶点信息。

2.4. 疾病靶点功能与通路的富集分析

为了进一步了解药物 - 疾病的潜在治疗基因靶点的功能和在信号通路中发挥的作用, 将交集基因靶点导入 DAVID 数据库(DAVID: Functional Annotation Tools (ncifcrf.gov)), 物种种类设置为“Homesapiens”(人类), 设置 $P < 0.05$, 进行 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析。GO 分析选择生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。利用微生信在线云平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制 GO 富集分析分类柱状图、气泡图和 KEGG 信号通路富集分析气泡图。

3. 结果

3.1. 吉贝咳喘胶囊活性成分的获取

通过 CNKI、TCMSP、SwissTargetPrediction、化源网数据库检索得到吉贝咳喘胶囊各中药成分, 以 $OB \geq 30$, $DL \geq 0.18$ 为 ADME 属性值对药物成分进行筛选, 共筛选出 161 个(其中有 11 个成分为两种或两种以上中药共有)活性成分, 其中吉祥草 12 个、黄芩 32 个、浙贝母 5 个、蛤壳 4 个、毛大丁草 22 个、麻黄 22 个、桑白皮 24 个、葶苈子 9 个、天竺黄 8 个、僵蚕 33 个、地龙 11 个。检索药物靶点基因得到 3578 个, 删除重复值得到吉贝咳喘胶囊药物靶点基因 883 个。

3.2. 药物 - 成分 - 靶点网络的构建和分析

运用 Cytoscape3.8.0 软件构建吉贝咳喘胶囊药物 - 成分 - 靶点网络图, 见图 1。该网络包含 1052 个节点(node), 3692 条边(edge), 圆形代表药物, 六边形代表化合物成分, 菱形代表靶点基因。利用“Analyze network”功能对网络进行拓扑属性分析, 度值(Degree)越大表示该节点越重要。在药物 - 成分 - 靶点网络中, 度值(Degree)排名前 15 位的化合物见表 1。

Table 1. Chemical composition of the top 15 in Degree

表 1. Degree 排名前 15 名的化学成分

化学成分	MOLID	度值 (degree)	药材来源	
槲皮素	quercetin	MOL000098	160	炙僵蚕、吉祥草、麻黄、葶苈子、桑白皮
亮氨酸苯丙氨酸	H-Leu-Phe-OH	-	101	地龙
花生四烯酸	arachidonic acid	MOL005320	101	地龙
白僵菌环缩醇酸肽 E	beauverolide E	-	97	僵蚕
白僵菌环缩醇酸肽 D	beauverolide D	-	97	僵蚕
白僵菌环缩醇酸肽 C	beauverolide C	-	97	僵蚕
白僵菌环缩醇酸肽 A	beauverolide A	-	96	僵蚕

Continued

6-乙酰基-2,2-二甲基-8-(3-甲基-2-丁烯基)-2H-苯并呋喃	6-Acetyl-2,2-dimethyl-8-(3-methyl-2-butenyl)-2H-1-benzopyran	-	96	毛大丁草
白僵菌环缩醇酸肽 H	beauverolide H	-	94	僵蚕
毛大丁醛	Piloselloidal	-	94	毛大丁草
棕榈酸	Palmitoleic acid	MOL000069	93	僵蚕
赤癣酸	erythritic acid	-	92	僵蚕
油酸	Oleic acid	MOL000675	89	地龙
亚油酸	Linoleic acid	MOL000131	71	僵蚕
山柰酚	Kaempferol	MOL000422	61	炙僵蚕、麻黄、葶苈子、桑白皮

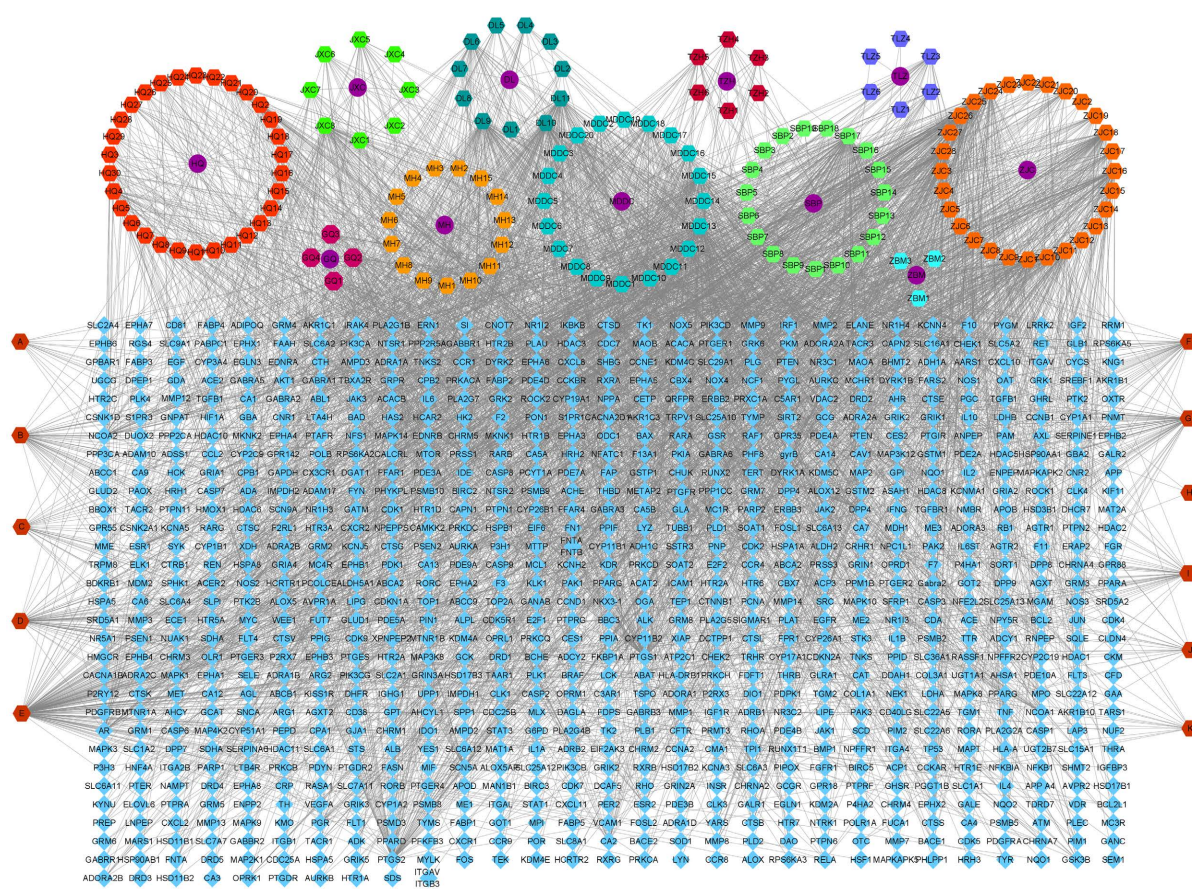


Figure 1. “drug-component-target” network of Jibeikechuan Capsule
图 1. 吉贝咳喘胶囊 “药物 - 成分 - 靶点” 网络

3.3. 吉贝咳喘胶囊抗菌、抗病毒的潜在治疗靶点

通过 GeneCards 数据库检索抗菌、抗病毒相关靶点，合并及删除重复值后共得到疾病靶点 6771 个，通过 Venny 在线平台将药物靶点和疾病靶点相映射，共得到交集靶点 537 个，见图 2。

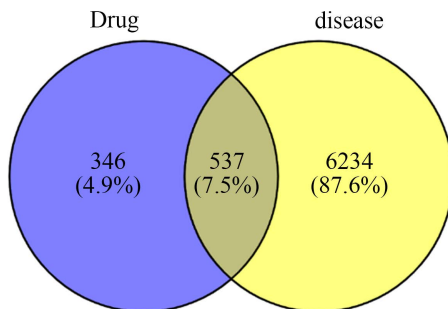


Figure 2. Venny diagram of potential antimicrobial and antiviral targets of Jibeikechuan Capsule

图 2. 吉贝咳喘胶囊抗菌、抗病毒潜在靶点 Venny 图

3.4. PPI 网络的构建和分析

将获得的 537 个交集靶点上传至 STRING11.5 平台，最低互相作用阈值设置为“high confidence”(>0.900)，隐藏未参与的节点，将保存的 TSV 文件导入 Cytoscape3.8.0 软件中进行拓扑属性分析，共获得 451 个节点、2866 条边，平均度值 25.4，按照度值进行排布，度值 > 60 的节点有 46 个。度值越大证明该节点在网络中的位置越关键，作用越重要。得到吉贝咳喘胶囊的潜在靶点蛋白相互作用网络(PPI)，见图 3。

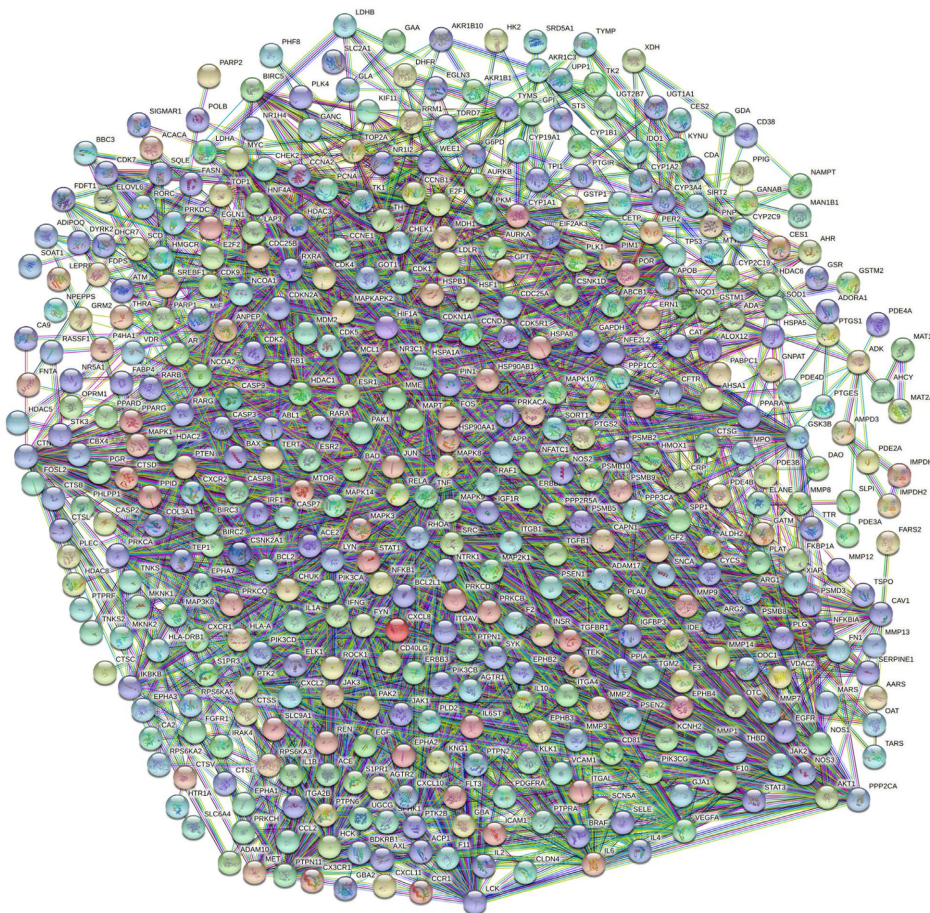


Figure 3. PPI network of potential antimicrobial and antiviral targets of Jibeikechuan Capsule

图 3. 吉贝咳喘胶囊抗菌、抗病毒潜在靶点 PPI 网络

3.5. GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析

将 PPI 网络中排名 34 名(Degree ≥ 70)的潜在治疗靶点映射到 DAVID 数据库, 共得到 GO 富集条目 358 条($P < 0.05$), 包括 264 个生物过程(biological process, BP)、32 种细胞组分(cellular component, CC)、62 类分子功能(molecular function, MF)。GO 富集分析柱状图见图 4 (绿色表示 BP、黄色表示 CC、紫色表示 MF)。BP 方面主要富集在药物反应、细胞凋亡、细胞增殖与聚集、peptidyl-tyrosine 自身磷酸化、基因转录, 信号通路、信号调节等; MF 主要富集在蛋白结合、ATP 结合、转录因子结合、转录调节区 DNA 结合、蛋白酶结合等; CC 主要富集在细胞膜、细胞器、核浆、质膜、胞质、蛋白质复合体、细胞外的外来体等。将富集排名前 10 条目分别用柱形图和气泡图表现, 见图 4 和图 5。

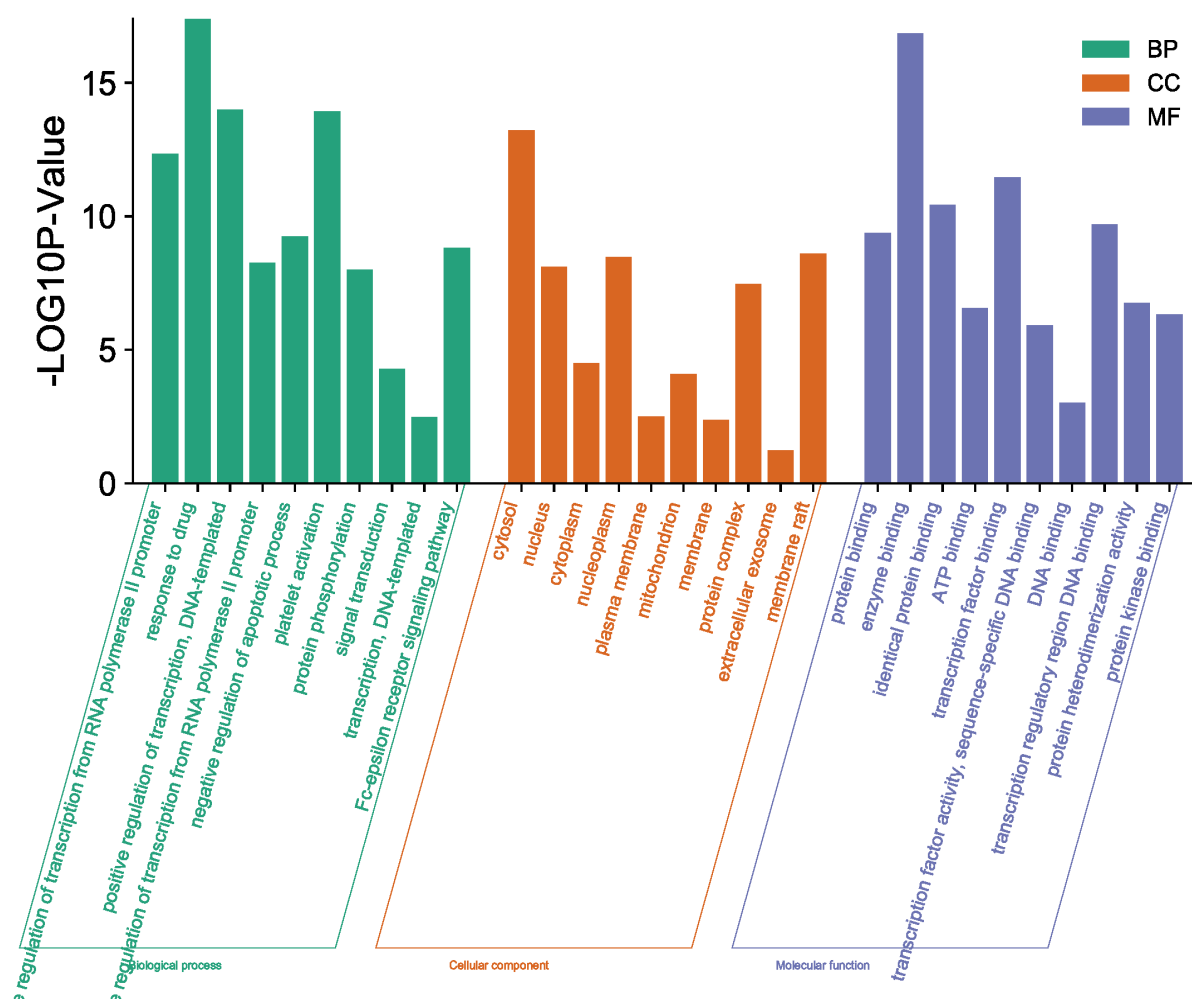


Figure 4. Histogram of GO enrichment analysis

图 4. GO 富集分析柱形图

KEGG 信号通路富集分析共得到 103 条通路($P < 0.05$), 涉及 PI3K/Akt 信号通路、催化激素信号通路、破骨细胞分化通路、乙型与丙型肝炎、MAPK 信号通路、toll 样受体信号通路、趋化因子信号通路、T 细胞受体信号通路、生产信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路等。选取富集排名前 30 的信号通路用柱形图和气泡图表示, 见图 6 和图 7。

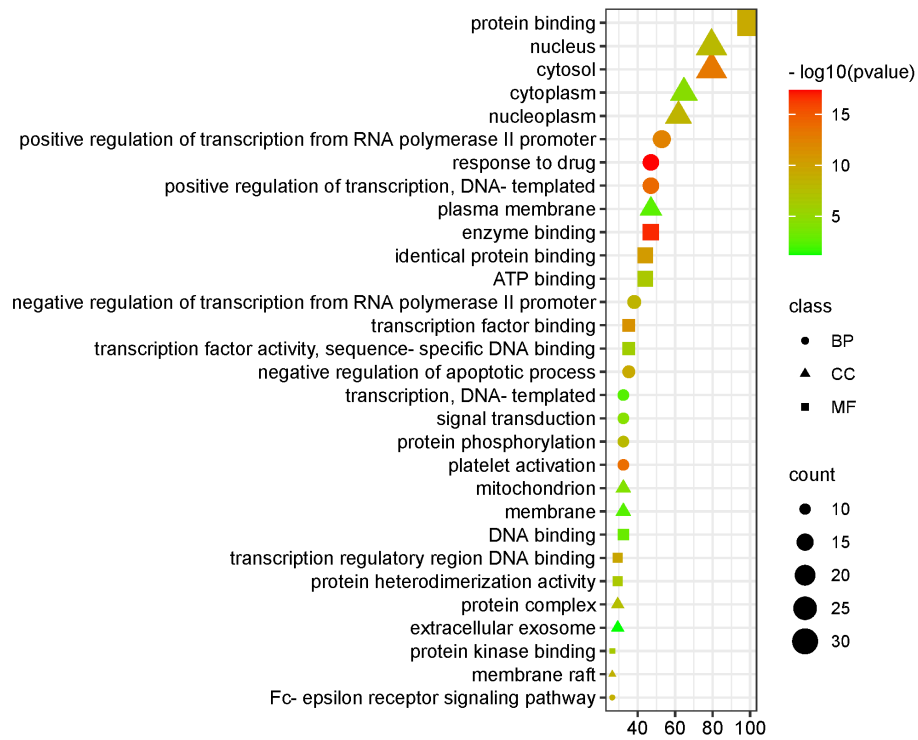


Figure 5. Bubble diagram of GO enrichment analysis
图 5. GO 富集分析气泡图

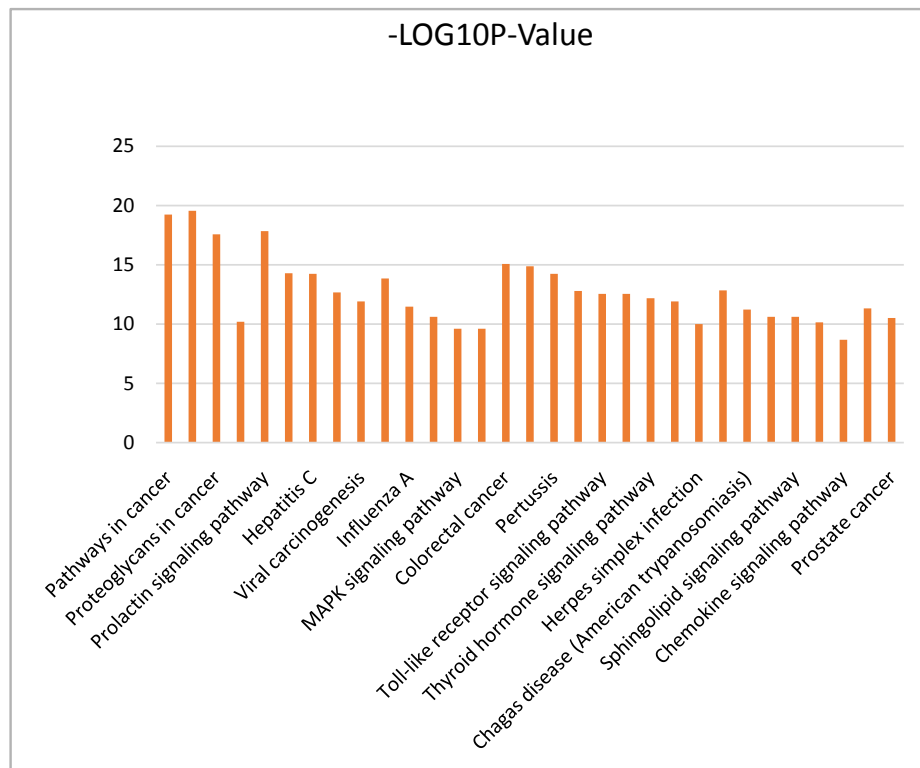


Figure 6. Histogram of KEGG enrichment analysis
图 6. KEGG 富集分析柱形图

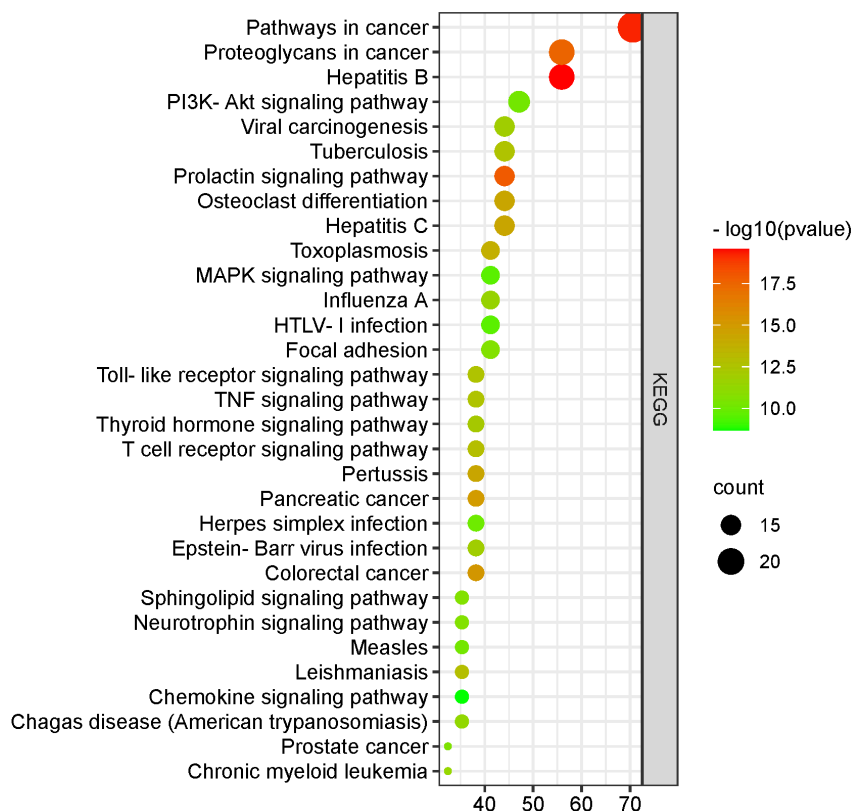


Figure 7. KEGG enrichment analysis bubble diagram

图 7. KEGG 富集分析气泡图

3.6. 通路 - 靶点网络的构建和分析

根据文献检索[14] [15] [16] [17]发现与抗菌、抗病毒相关的信号通路有：PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路等，此结果与上述 KEGG 信号通路富集分析结果一致。故选取关键通路，利用 Cytosape3.8.0 软件构建“靶点 - 通路”网络，见图 8 (蓝色圆形表示通路，紫红色菱形表示靶点)。

4. 讨论

通过数据库检索吉贝咳嗽胶囊药物 - 成分 - 靶点网络拓扑属性分析发现，度值(Degree)排名前 15 位的化合物分别为：quercetin (槲皮素)、H-Leu-Phe-OH (亮氨酸苯丙氨酸)、arachidonic acid (花生四烯酸)、beauverolide E (白僵菌环缩醇酸肽 E)、beauverolide D (白僵菌环缩醇酸肽 D)、beauverolide C (白僵菌环缩醇酸肽 C)、beauverolide A (白僵菌环缩醇酸肽 A)、6-Acetyl-2,2-dimethyl-8-(3-methyl-2-butenyl)-2H-1-benzopyran(6-乙酰基-2,2-二甲基-8(3-甲基-2-丁烯基)-2H-苯并呋喃)、beauverolide H (白僵菌环缩醇酸肽 H)、Piloselloidal (毛大丁醛)、Palmitoleic acid (棕榈酸)、erythric acid (赤藓酸)、Oleic acid (油酸)、Linoleic acid (亚油酸)、Kaempferol (山柰酚)。作为黄酮类化合物的山柰酚槲皮素具有较强的体内外抑菌作用与广谱抗菌性，槲皮素是一种植物源杀菌剂[18]。可通过调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及核因子 κ B (NF κ B) 信号通路抑制炎症细胞因子及人单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)等的释放[19]，花生四烯酸(AA)是人体必需脂肪酸，在抗菌、抗炎症、抗癌、等方面具有独特的生物活性[20]，上述成分的研究充分说明吉贝咳嗽胶囊通过多成分联合发挥抗菌、抗病毒作用。

应和机体免疫功能失衡密切相关,起着正反免疫调控作用[28]。

5. 结论

综上所述,本研究通过网络药理学方法阐述了吉贝咳喘胶囊通过多成分、多靶点、多通路发挥抗菌、抗病毒作用的机制,为吉贝咳喘胶囊抗菌、抗病毒发挥作用提供了理论支持。为进一步阐明其抗菌、抗病毒成分及作用机制提供理论参考。网络药理学作为研究中医中药的一种新方法,目前仍缺乏相关实验验证和临床验证,因此其具体治疗机制还有待进一步研究。

基金项目

贵州省中药现代化科技产业研究开发专项项目(项目合同编号:黔科合中专[2004] 44 号),贵阳市科技局中药现代化专项(项目合同编号:[2007]筑科农合同字第 3-1 号)。

参考文献

- [1] 王静. 慢性阻塞性肺疾病发病机理及精准治疗研究进展[J]. 中国处方药, 2021, 19(7): 16-18.
- [2] 李晓亮, 何珊珊, 季之璇, 邹冰琰, 周芸. 慢性阻塞性肺疾病危险因素的研究进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(5): 120-125.
- [3] 李彦红. 中老年 COPD 伴肺部感染患者支气管镜深部痰液病原菌学及耐药性分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(6): 162-163.
- [4] 夏亚兰, 王民开. 吉祥草的化学成分及药理作用[J]. 黔南民族医学学报, 2010, 23(3): 232-234.
- [5] 张琼, 刘炜. 苗药吉祥草药理作用及其作用机制研究[J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(7): 51-54.
- [6] 李莉. 中药材黄芩的药理分析及临床应用探讨[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(11): 1383-1384.
- [7] 王小花, 闫昌誉, 余桂媛, 周青青, 张琼谊, 罗卓, 等. 黄芩抗病毒作用的研究进展及临床应用[J/OL]. 今日药学, 2021: 1-13. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20210906.1326.002.html>, 2021-09-26.
- [8] 徐顺连, 曾中兰, 林青, 张占林, 贾玲玲, 尚军, 等. 贝母化学成分及药理作用的研究[J]. 青海草业, 2021, 30(1): 43-46.
- [9] 靳风云, 葛正行, 韩云霞. 一种治疗咳喘病的中药制剂及其制备方法[P]. 中国专利, CN201010231534.7. 2010-10-27.
- [10] 唐俊伟, 葛正行. 葛正行教授运用吉贝咳喘方治疗肺胀痰热郁肺证经验[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(13): 65-66.
- [11] 王美, 刘明慧. 吉贝咳喘胶囊治疗 AECOPD 的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(65): 86-87.
- [12] 王凤雪, 高宇, 刘海波. 中药网络药理学研究流程及代表性数据库工具[J]. 中国现代中药, 2021, 23(6): 1111-1118.
- [13] 谷文超, 陈聪, 宋咏梅, 王欣. 网络药理学在中医复方研究中的应用现状[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(6): 662-667.
- [14] 明月, 付小哲, 林强, 梁红茹, 刘礼辉, 牛银杰, 等. 病毒调控细胞自噬信号分子及其通路研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(12): 5631-5639.
- [15] 许晓燕, 夏婳. 昆虫抗菌肽免疫调控作用及机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(7): 771-776.
- [16] 蒋旭琴. Toll 样受体 2 对小鼠过敏性炎症及 PI3K/Akt 自噬信号通路的调控研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [17] 王玉涛, 杨子峰. 流感病毒诱导的宿主细胞信号通路——潜在抗病毒药物靶点[J]. 中国病毒病杂志, 2013, 3(4): 250-254.
- [18] 杨颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展[J]. 特种经济动植物, 2020, 23(5): 24-28.
- [19] 张鹏, 叶陈丽, 马婧, 曹伟灵. 槲皮素预防急性加重慢性阻塞性肺疾病的作用及机制研究[J]. 今日药学, 2021, 31(6): 416-421.
- [20] 符嫦娥, 韩伟, 卞进发, 邓修. 花生四烯酸的研究进展[J]. 云南化工, 2004, 31(5): 31-34.
- [21] 杨丽霞, 贾钦尧, 陈艳, 宋珊. Toll 样受体 2、4/MyD88/NF- κ B 信号通路及相关分子在 COPD 发病机制中的作用

- 及临床意义[J]. 西部医学, 2020, 32(12): 1811-1815+1820.
- [22] 王璨丽. PM2.5 致人支气管上皮细胞 MUC5AC 高分泌的机制研究[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(98): 281-284.
- [23] 付潇潇, 韩校鹏, 刘剑波. 气道黏液高分泌对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后及炎症因子的影响[J]. 中国临床研究, 2019, 32(3): 321-323.
- [24] 毛梦迪, 尚立芝, 徐莉莉, 季书, 石龙涛, 李耀洋, 等. 二陈汤加味对慢阻肺大鼠 Th1/2/9 细胞相关淋巴因子及 IL4R1/IL-13RA1 的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 16-24.
- [25] 王晶, 李亚, 李建生, 田燕歌, 刘学芳, 冯素香, 等. 调补肺肾系列方药对 PM2.5 致肺损伤大鼠炎症和氧化应激的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(5): 415-421.
- [26] 钟云青, 王秀峰, 刘春光. COPD 气道粘液高分泌分子机制研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6): 1094-1095.
- [27] 周奎龙, 解庆凡, 董润之, 王志恒, 唐志安, 高雪贞, 杜亚青, 张丽晓, 李向英. 健脾补肾方对吸烟诱导 COPD 小鼠 NEDD4-PTEN-PI3k/AKT 信号通路的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(12): 1765-1769.
- [28] 曹玉雪, 吴金峰, 李秋平, 董竞成. T 淋巴细胞介导的免疫失衡在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(1): 151-154.