

人参五味子汤治疗小儿哮喘的网络药理学研究及分子对接验证

穆开朗^{1*}, 陈嘉悦^{2*}, 王 锦², 程昆木^{2#}, 阮玉兰¹, 李 艳¹, 李昌桔¹, 冉 飞¹

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²安康学院, 陕西 安康

收稿日期: 2022年10月5日; 录用日期: 2022年11月6日; 发布日期: 2022年11月15日

摘 要

目的: 探讨人参五味子汤治疗小儿哮喘的主要活性成分及其潜在的作用机制。方法: 利用在线数据库挖掘人参五味子汤复方中六种中药的化学成分相应靶标及小儿哮喘疾病靶标。以药物与疾病的交集靶标构建药物调控网络及PPI网络, 并进行GO功能及KEGG通路富集分析。利用Cytoscape软件筛选核心基因。最后, 利用SYBYL进行分子对接验证。结果: 收集到“人参五味子汤”活性成分201个, 预测靶标经合并去重后共有66个; 得到药物-疾病交集靶点25个; PPI蛋白互作共得到14个得分较高的靶点; Cytoscape软件筛选出4个核心靶标, 分别为趋化因子2 (CCL2)、 α 1B-肾上腺素受体(ADRA1B)、肿瘤坏死因子(TNF)和去甲肾上腺素转运体(SLC6A2); GO富集分析得到1582个GO条目, 其中生物过程(BP)有关的1360个, 细胞组成(CC)有关的113个, 分子功能(MF)有关的109个; KEGG通路富集得到42条通路, 涉及167个基因; 分子对接结果显示槲皮素、 β -谷甾醇、刺果甘草查耳酮、邻苯二甲酸二丁酯、植物甾醇、蓝萘碱和小儿哮喘潜在作用靶点具有较高的结合活性。结论: “人参五味子汤”通过多成分、多靶点、多通路来治疗小儿哮喘疾病, 为小儿哮喘药物开发及作用机制阐明提供有益参考。

关键词

人参五味子汤, 小儿哮喘, 网络药理学, 分子对接, 作用机制, 活性成分

Network Pharmacology and Molecular Docking Validation of Ginseng Schisandra Decoction in the Treatment of Children with Asthma

*共一作者。

#通讯作者。

文章引用: 穆开朗, 陈嘉悦, 王锦, 程昆木, 阮玉兰, 李艳, 李昌桔, 冉飞. 人参五味子汤治疗小儿哮喘的网络药理学研究及分子对接验证[J]. 自然科学, 2022, 10(6): 1024-1033. DOI: 10.12677/ojns.2022.106115

Kailang Mu^{1*}, Jiayue Chen^{2*}, Jin Wang², Kunmu Cheng^{2#}, Yulan Ruan¹, Yan Li¹, Changju Li¹, Fei Ran¹

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Ankang University, Ankang Shaanxi

Received: Oct. 5th, 2022; accepted: Nov. 6th, 2022; published: Nov. 15th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the main active ingredients and potential mechanism of ginseng schisandrae decoction in the treatment of asthma in children. **Methods:** The corresponding targets of chemical constituents of six traditional Chinese medicines in ginseng and Schisandrae decoction compound and the targets of asthma in children were mined by online database. The drug regulatory network and PPI network were constructed by the intersection targets of drugs and diseases, and the GO function and KEGG pathway enrichment analysis were performed. Cytoscape software was used to screen the core genes. Finally, the molecular docking verification was performed using SYBYL. **Results:** A total of 201 active components of “ginseng Schisandra chinensis Decoction” were collected, and 66 of them were predicted to be the target after deweighting. 25 drug-disease intersection targets were obtained; A total of 14 targets with high scores were obtained by PPI protein interaction. Cytoscape software screened four core targets, which were CCL2, ADRA1B, TNF and SLC6A2. GO enrichment analysis obtained 1582 GO items, including 1360 related to biological process (BP), 113 related to cell composition (CC) and 109 related to molecular function (MF). 42 KEGG pathways were enriched, involving 167 genes. The results of molecular docking showed that quercetin, beta-sitosterol, glypallichalcone, DBP, Stigmasterol and fumarine targets of asthma in children had high binding activity. **Conclusion:** “Ginseng Schisandra decoction” can treat children’s asthma diseases through multi-component, multi-target and multi-pathway, which provides beneficial reference for the development of children’s asthma drugs and elucidating the mechanism of action.

Keywords

Ginseng Schisandra Decoction, Pediatric Asthma, Network Pharmacology, Molecular Docking, Mechanism of Action, Active Ingredient

Copyright © 2022 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. 引言

小儿哮喘即儿童支气管哮喘, 是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病。小儿哮喘的病因主要为遗传与环境两方面因素, 据统计, 我国小儿哮喘总患病率占儿童总数的 0.90%~1.10%, 其中五岁及以下占 70%~80%, 近年来, 随着医疗卫生条件的逐渐好转和生活环境的逐步改善, 小儿哮喘疾病发病率得到一定控制, 但整体仍呈上升趋势[1] [2]。小儿哮喘疾病在中医看来, 是由于宿痰伏肺, 再遇诱因或感外邪引触, 而导致痰阻滞于气道之内, 使得肺失肃降, 痰与气相搏所引起的发作性痰鸣气喘疾患[3]。“人参五味子汤”出自人出自《幼幼集成》卷三, 包含人参、漂白术、白云苓、北五味、杭麦

冬、炙甘草六味中药, 具有益气补中, 健脾养胃, 养阴清热, 补肾养心之功效。对小儿哮喘有良好的治疗效果, 在临床使用上疗效显著[4] [5] [6], 但是处方发挥药效的活性成分、作用靶点及作用机制尚不明确。中药网络药理学利用目前最新药物疾病数据库, 系统地研究“药物-靶点-通路-疾病”的相互作用, 与中药治疗疾病“多成分”“多靶点”“多途径”的特点十分契合[7]。本研究采用网络药理学与分子对接的方法系统地探究预测“人参五味子汤”治疗小儿哮喘发挥药效的活性成分、作用靶点及作用机制, 以期以为补气药人参与益气药五味子为基本处方治疗哮喘疾病提供参考。

2. 方法

2.1. 人参五味子汤活性成分及靶点筛选

利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://tcmspw.com/>), 中医药研究综合数据库(TCMID, <http://www.megabionet.org/tcmid/>), 中国知网及 Pubmed 数据库文献搜集, 以人参、五味子、麦冬、甘草、茯苓和白术为关键词, 收集六种药物的化学成分, 利用 FAF-Drugs 4 (<https://fafdrugs4.rpbs.univ-paris-diderot.fr/index.html>)数据库预测化合物 ADME 信息, 以“口服生物利用度 $\geq 30\%$ ”“药物类药相似性 ≥ 0.18 ”为条件筛选符合条件的化合物[8]。对符合条件的化合物利用 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>)预测化合物靶标信息, 然后利用 Uniprot 数据库进行蛋白名称和基因名称的转换[9]。

2.2. 小儿哮喘疾病靶点获取及“人参五味子汤”潜在靶标的 Venn 分析

利用 OMIM 数据库(<http://www.omim.org/>)、DrugBank 数据库(<http://www.drugbank.ca/>)、GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)、TTD 数据库(<https://idrblab.org/>)以及 PharmGkb 数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)等数据库, 以“bronchial asthma”为关键词, 收集与小儿哮喘相关的靶标, 将以上得到的靶标进行筛选、整合并删除重叠的靶标, 建立小儿哮喘靶标集。将小儿哮喘靶标集与“人参五味子汤”复方的主要活性成分的作用靶标集进行 Venn 韦恩图分析 (<http://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 挖掘出“人参五味子汤”复方-小儿哮喘的交集靶标。

2.3. “人参五味子汤”复方与小儿哮喘交集靶标的 PPI 与“化学成分-靶点”网络构建

将“人参五味子汤”复方与小儿哮喘交集靶标上传至 String 在线数据库(<http://string-db.org/>), 设定基因限定为“Homo sapiens”, 相互作用评分设为中等置信度 medium confidence(0.400), 将未连接的节点隐藏起来, 剩余参数选择默认值, 得到蛋白与蛋白之间相互作用信息。将“人参五味子汤”化学成分及由化学成分预测出来的靶标导入至 Cytoscape 软件绘制“化学成分-靶点”网络图, 达到可视化的目的。

2.4. “人参五味子汤”复方与小儿哮喘交集靶标的核心靶标筛选

通过 Cytoscape 软件插件 CytoNCA, 获取人参五味子汤的药物靶点和小儿哮喘靶点的 PPI 信息, 并获取其共有靶点。以“度中心性(degree centrality, DC)”“介度中心性(betweenness centrality, BC)”“接近中心性(closeness centrality, CC)”“特征向量中心性(eigenvector centrality, EC)”“网络中心性(network centrality, NC)”“局部边连通性(local average connectivity, LAC)”为条件对共有靶点进行筛选, 得到核心靶点。

2.5. “人参五味子汤”复方与小儿哮喘交集靶标的 GO 功能与 KEGG 通路分析

利用 R 软件对将“2.3”项下得到的交集靶标进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。利用 R 包 colorspace、

stringi、ggplot2、DOSE、clusterprofiler、enrichplot 对 25 个靶点进行 GO 功能富集分析, 分别显示生物过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF)选择 pvalue 值前 15 显示在气泡图中。利用 R 包 clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot、ggplot2、pathview 进行 KEGG 通路富集分析。

2.6. 分子对接验证

找出核心靶点对应的“人参五味子汤”中的化学成分, 将化学成分输入到 PubChem 中, 下载 SDF 格式文件, 再利用 chemdraw 软件优化结构(使能量最低化)保存为 mol2 格式并命名。将得到的核心靶点, 在 PDB 数据库中查找关键靶点的晶体结构, 以有配体蛋白、单 Macromolecule 结构、Homo sapiens 为参考条件选择分辨率较高的蛋白, 下载 pdb 格式。利用 SYBYL-X 2.1.1 软件对蛋白进行处理, 然后进行批量对接。

3. 结果

3.1. “人参五味子汤”活性成分收集及筛选

利用中药系统药理学数据库和分析平台、中医药研究综合数据库, 中国知网及 Pubmed 数据库文献搜集, 收集到人参五味子汤中人参、五味子、麦冬、甘草、茯苓和白术六味中药化学成分, 经筛选后最终得到 201 个化学成分, 利用 SwissTargetPrediction 数据库得到 895 个作用靶点, 对得到的 895 个作用靶点通过 Uniprot 数据库进行名称校准, 再合并去重后得到 66 个靶标。

3.2. 小儿哮喘疾病靶点与 Venn 分析

利用 OMIM 数据库、DrugBank 数据库、GeneCards 数据库、TTD 数据库以及 PharmGkb 数据库, 将这 5 个数据库收集到与小儿哮喘相关的靶标取交集后结果如图 1 所示。将以上得到的靶标规范名称后进行筛选、整合并删除重叠的靶标, 建立小儿哮喘靶标集, 共计得到小儿哮喘疾病的靶点 339 个。将小儿哮喘靶标集与“人参五味子汤”复方的主要活性成分的作用靶标集进行 Venn 韦恩图分析, 共计得到 25 个交集靶标, 结果如图 2 所示。

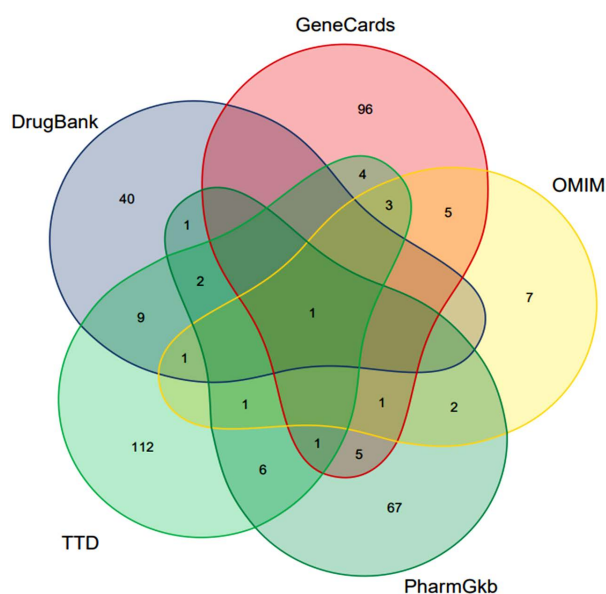


Figure 1. Intersection of the five disease databases on targets of pediatric asthma

图 1. 小儿哮喘疾病靶标的交集图

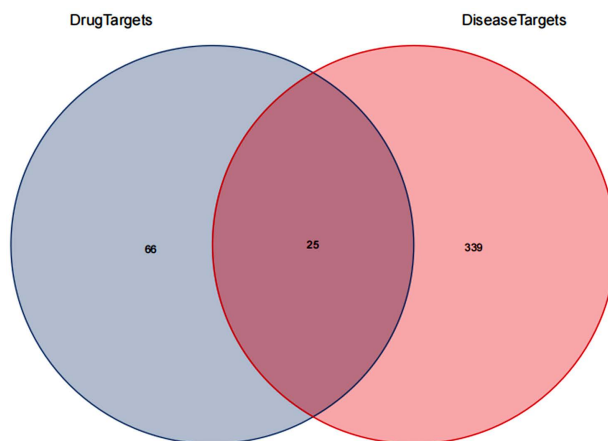


Figure 2. Venn plot of drug targets versus disease targets
图 2. 药物靶点与疾病靶点的 Venn 图

3.3. PPI 蛋白互动与“化学成分-靶点”网络构建图

将“3.1”中得到的活性成分及其对应的靶标输入至 Cytosape 软件中构建“活性成分 - 靶点网络图”如图 3 所示, 图中共有 156 个节点, 330 条边, 红色框代表“人参五味子汤”化学成分, 黄色椭圆形框代表靶点, 可以看出化学成分和各靶标间存在多对多的关系。得到蛋白与蛋白之间相互作用信息如图 4 所示。去掉断开的节点, 图 4 共有 24 个节点, 41 条边, 图中各个圈分别代表不同的蛋白质, 每条线代表各个蛋白之间相互关联。其中有七组蛋白相互关联得分超过 0.900, 分别为肿瘤坏死因子(TNF)与趋化因子 2 (CCL2)得分 0.992; 肿瘤坏死因子(TNF)与 V Rel 禽网状病毒癌基因同源 A (RELA)得分 0.990; V Rel 禽网状病毒癌基因同源 A(RELA)与趋化因子 2 (CCL2)得分 0.950; α 1B-肾上腺素受体基因(ADRA1B)与

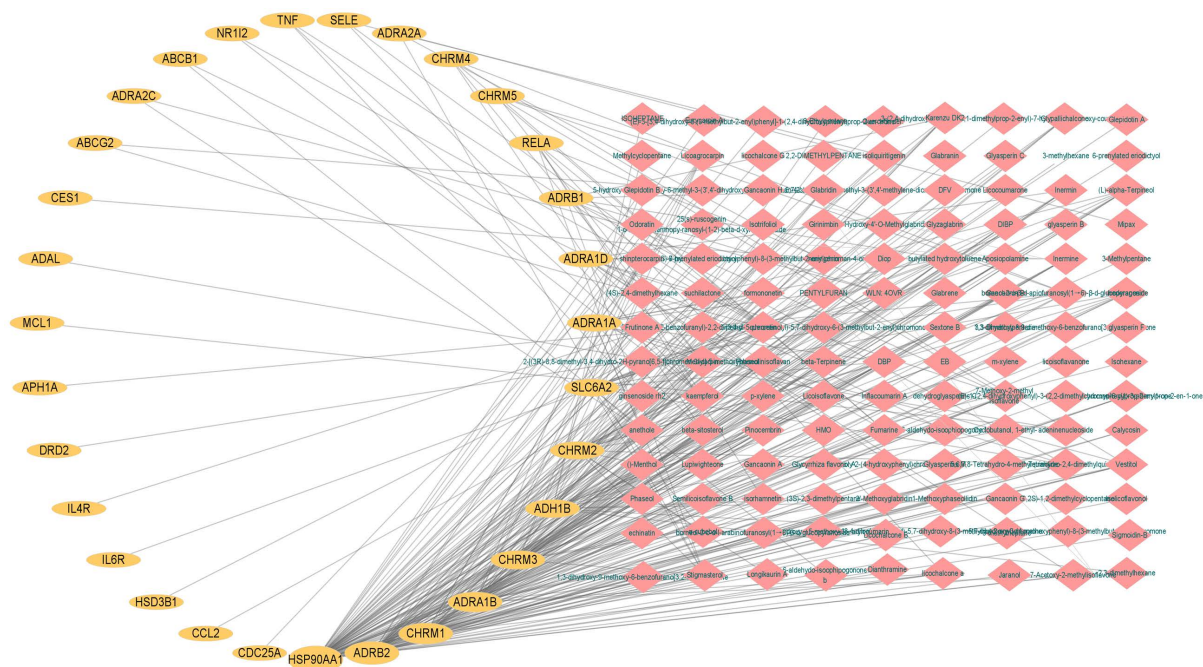


Figure 3. “Active Ingredient-Target” network diagram Yellow boxes indicate targets and red boxes indicate active ingredients
图 3. “活性成分 - 靶点”网络图黄色框表示靶点, 红色框表示活性成分

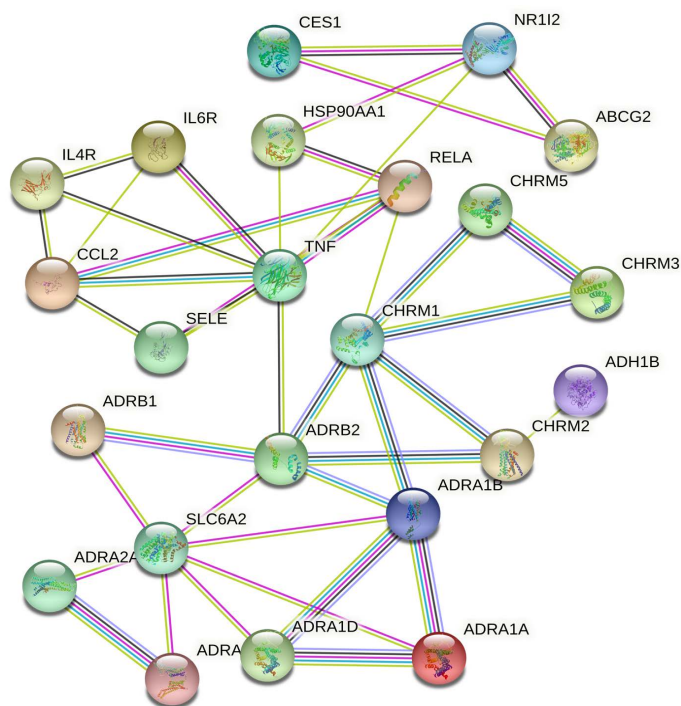


Figure 4. “Ginseng Schisandrae Decoction” and protein PPI network of asthma in children
图 4. “人参五味子汤”与小儿哮喘蛋白 PPI 网络

α 1A-肾上腺素受体受体(ADRA1A)得分 0.937; 毒蕈碱型胆碱受体 M1 (CHRM1)与 α 1B-肾上腺素受体(ADRA1B)得分 0.918; α 1D-肾上腺素受体基因(ADRA1D)与 α 1B-肾上腺素受体基因(ADRA1B)得分 0.915; 毒蕈碱型乙酰胆碱能受体 M5 (CHRM5)与毒蕈碱型乙酰胆碱能受体 M3 (CHRM3)得分 0.915。

3.4. 核心靶标筛选

通过 Cytoscape 软件插件 CytoNCA, 筛选人参五味子汤与小儿哮喘疾病交集靶标中的核心基因。以“介度中心性”“接近中心性”“度中心性”“特征向量中心性”“局部边连通性”“网络中心性”“子网数中心性”“信息中心度”为条件对共有靶点进行分析, 然后筛选出每个蛋白 Betweenness、Closeness、Degree、Eigenvector、LAC、Network 均大于中位值的蛋白, 筛选过程如图 5 所示, 经过筛选共得到 4 个核心靶标, 分别为趋化因子 2 (CCL2)、 α 1B-肾上腺素受体(ADRA1B)、肿瘤坏死因子(TNF)和去甲肾上腺素转运体(SLC6A2)。

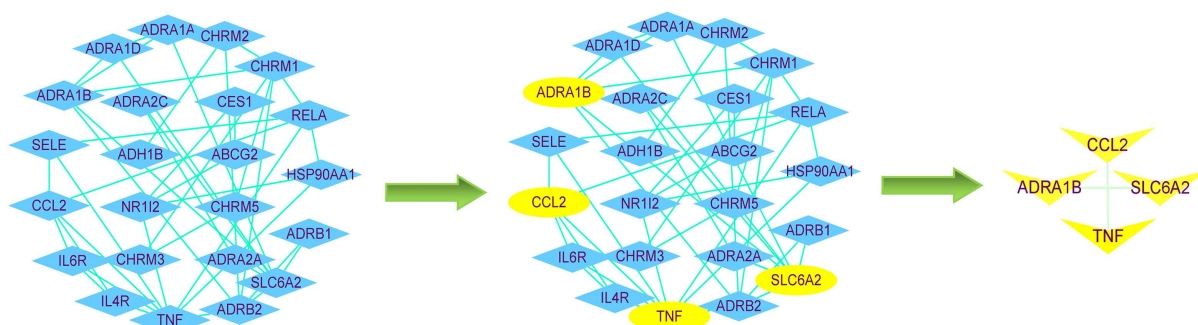


Figure 5. Network diagram of core target screening process
图 5. 核心靶标筛选过程网图

3.5. GO 功能与 KEGG 通路分析

利用 R 软件对“人参五味子汤”与小儿哮喘 25 个作用靶点进行基因本体(GO)功能和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。利用 R 包 colorspace、stringi、ggplot2、DOSE、clusterProfiler、enrichplot 对 25 个靶点进行 GO 功能富集分析, 结果共富集到 1582 个 GO 条目。与生物过程(BP)有关的 1360 个, 主要有腺苷酸环化酶调节 G 蛋白偶联受体信号通路、腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路、肾上腺素能受体信号通路、突触后信号转导、管径调节等。与细胞组成(CC)有关的 113 个, 主要有突触膜、突触后膜、膜筏、膜微区、小窝等。与分子功能(MF)有关的 109 个, 主要有 G 蛋白偶联受体活性、G 蛋白偶联神经递质受体活性、乙酰胆碱受体的活动、突触后神经递质受体活动、G 蛋白偶联血清素受体活性等。

利用 R 语言 clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot、ggplot2、pathview 包进行 KEGG 通路富集分析。分析结果得出“人参五味子汤”小儿哮喘疾病交集靶点共富集到 42 条通路, 167 个基因($P < 0.05$), 主要涉及神经活性配体受体相互作用通路、钙信号通路、唾液分泌、cGMP-PKG 信号通路、胆碱能突触等通路。

3.6. 分子对接验证

将“2.4”中筛选出来的核心靶标趋化因子 2 (CCL2)、 $\alpha 1B$ -肾上腺素受体(ADRA1B)、肿瘤坏死因子(TNF)和去甲肾上腺素转运体(SLC6A2)四个核心蛋白和“2.1”中收集到的化学成分靶标库对应, 找到四个核心靶点对应的化学成分 35 个。将化学成分名称输入到 PubChem 中, 下载 SDF 格式文件, 再利用 chemdraw 软件优化结构(使能量最低化)保存为 mol2 格式并命名。在 PDB 数据库中查找关键靶点的晶体结构, 以有配体蛋白、Homo sapiens 为优先参考条件选择分辨率较高的蛋白, 下载 pdb 格式。利用 SYBYL-X 2.1.1 软件对蛋白进行处理, 然后将每个蛋白与 35 个化学成分对接。结果显示趋化因子 2 (CCL2) 与 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、槲皮素(querctin)、邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)、美迪紫檀素(Medicarpin)对接总分较高, 分别为 5.9376、5.511、5.5574、5.5028、5.1939。 $\alpha 1B$ -肾上腺素受体(ADRA1B)与 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、植物甾醇(Stigmasterol)、槲皮素(querctin)、刺果甘草查耳酮(Glypallichalcone)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)对接总分较高, 分别为 9.7645、9.4198、8.0704、7.6916、7.3438。肿瘤坏死因子(TNF)与 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、植物甾醇(Stigmasterol)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、1-甲氧基菜豆素(1-Methoxyphaseollidin)、菜豆异黄酮(Phaseolinisoflavan)对接总分较高, 分别为 7.1315、6.7970、6.0620、6.1838、5.9431。去甲肾上腺素转运体(SLC6A2)与刺果甘草查耳酮(Glypallichalcone)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)、蓝堇碱(Fumarine)、左旋山槐素(Inermine)对接总分较高, 分别为 6.6774、7.3589、7.4771、6.4636、6.4636。分子对接结果见表 1, 图 6。

Table 1. Top five results of docking scores between 4 core proteins and 35 molecules

表 1. 4 个核心蛋白与 35 个分子对接得分前五结果

核心蛋白	Total score			
	ADRA1B	CCL2	SLC6A2	TNF
beta-sitosterol	9.7645	5.9376	—	7.1315
Stigmasterol	9.4198	—	—	6.7970
querctin	8.0704	5.5574	—	—
Glypallichalcone	7.6916	—	6.6774	—

Continued

DBP	7.3438	5.511	7.3589	6.0620
DIBP	—	5.5028	7.4771	—
Medicarpin	—	5.1939	—	—
Fumarine	—	—	6.4636	—
Inermine	—	—	6.4636	—
1-Methoxyphaseollidin	—	—	—	6.1838
Phaseolinisoflavan	—	—	—	5.9431

注：—表示 Total score 不在前 5 个。

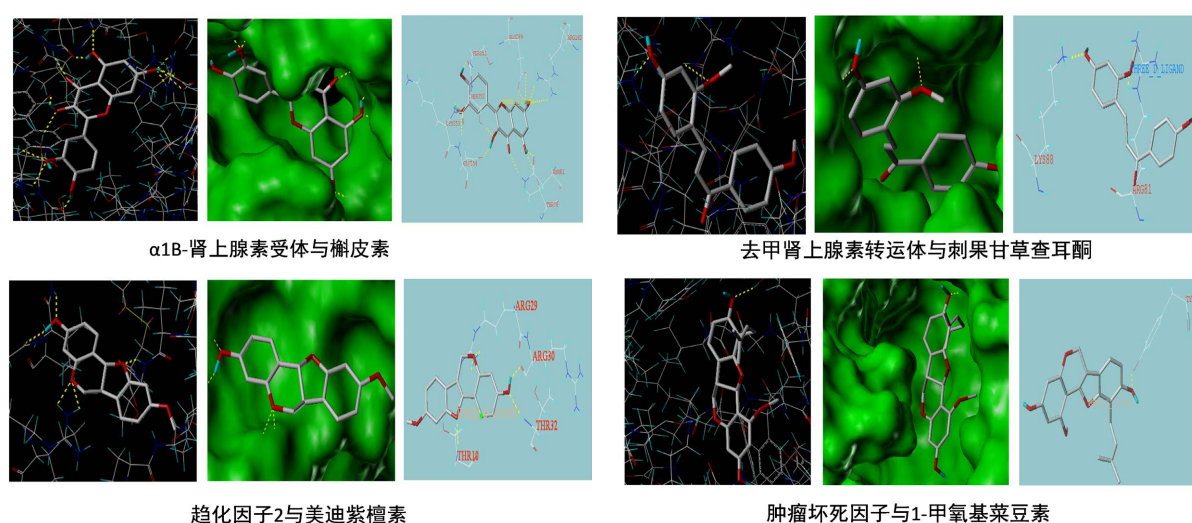


Figure 6. Molecular docking pattern of core protein-key components

图 6. 核心蛋白 - 关键成分分子对接模式图

4. 结果与讨论

小儿哮喘疾病是临床最常见的慢性呼吸系统疾病之一，此种疾病发病常为隐匿，患儿临床表现也是多种多样，具有因素性以及反复发作的特点，对患儿的生活及患儿家庭造成很大的影响[10]。因小儿哮喘患病患儿年龄一般较小，此患病群体具有“脏腑娇嫩，形气未充”的生理特点，脏腑、形气都容易虚损，其肝脏代谢酶活性、肾清除率及体表面积等与和成年人有较大差距[11]，目前治疗哮喘的药物对此特殊群体均具有一定的局限性[12] [13]，小儿哮喘药物研发也面临着诸多问题。

人参五味子汤用于小儿哮喘疾病治疗有悠久的历史沿革。当前，人参五味子汤治疗小儿哮喘的药效物质基础研究鲜有报道，本文应用网络药理学分析，并通过分子对接对分析结果进行验证，经验证，得出了 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、植物甾醇(Stigmasterol)、槲皮素(quercetin)、刺果甘草查耳酮(Glypallichalcone)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)、美迪紫檀素(Medicarpin)、蓝堇碱(Fumarine)、左旋山槐素(Inermine)、1-甲氧基菜豆素(1-Methoxyphaseollidin)、菜豆异黄酮(Phaseolinisoflavan)等复方人参五味子汤治疗小儿哮喘疾病的活性成分，这些活性成分在神经活性配体受体相互作用通路、钙信号通路、唾液分泌、cGMP-PKG 信号通路、胆碱能突触等通路高度富集，作用于趋化细胞因子(CCL2)、 α 1B-肾上腺素受体(ADRA1B)肿瘤坏死因子(TNF)及去甲肾上腺素转运体(SLC6A2)四个核心靶点。现有研究表明，

CCL2 可诱导细胞定向迁移、控制免疫细胞趋化、刺激新血管形成(血管新生)、引导细胞进入组织, 为细胞的成熟提供特定的信号, 它们由许多不同的细胞类型释放, 并对天然免疫系统和适应性免疫系统的细胞起引导作用, 可通过提高机体免疫球蛋白水平, 影响小儿哮喘疾病的发生。ADRA1B 受体是 G 蛋白偶联受体家族成员之一, 它不仅激活有丝分裂, 还可以调节许多细胞的生长和增殖, 进而调节气道炎症过程, 发挥防治哮喘的疗效。TNF 因子是一类多向性的促炎性细胞因子, 多项研究结果显示, 人参五味子汤可促进肺炎支原体肺炎肺脾气虚证患儿的症状、免疫功能的改善, 提高临床疗效, 且可下调血清 TNF- α 水平, 从而改善小儿哮喘疾病症状[14] [15]。SLC6A2 可作用于 $\beta 1$ 受体, 增加心脏收缩力和收缩速度, 引起支气管扩张和子宫平滑肌的松弛, 从而缓解哮喘病症[16] [17] [18]。

中医药作为我们国家的瑰宝, 具有去疾彻底、肝脏损伤小且中药大多来自于自然界具有副作用低、安全的特点, 广受我国病患人群的欢迎。“人参五味子汤”出自《幼幼集成》卷三, 包含人参、漂白术、白云苓、北五味、杭麦冬、炙甘草六味中药, 其中人参为大补元气之药, 而方中五味子也具益气之功效, 气盛则痰出, 气道通畅而气喘散, 故而“人参五味子汤”用于小儿哮喘疾病已有多年用药史[19] [20] [21] [22]。近年来, 随着计算机网络科学的发展, 各种药物疾病数据库迅猛发展起来, 应用数据库挖掘分析药物活性成分、作用靶点及其作用机制使得现代新药研发有径可探, 有章可循。中药网络药理学从系统、整体角度研究药物作用机制, 与中药复方“多成分”“多途径”“多靶点”基本特点相吻合[23] [24] [25]。以现代中药网络药理学结合经典复方“人参五味子汤”对小儿哮喘疾病作用机制研究, 可为人参五味子汤治疗小儿哮喘疾病药效物质基础和作用机制的进一步研究提供参考, 为小儿哮喘疾病药物开发及以人参、五味子类补气益气药物联用为基本复方治疗哮喘类疾病提供借鉴。

参考文献

- [1] 苏凌阳, 孔玲洁. 全程护理干预对小儿哮喘雾化治疗效果及家长护理满意度、认知度的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(36): 175-176.
- [2] 焦颖. 全程护理干预模式在小儿哮喘雾化治疗护理中的效果分析[J]. 中国医药指南, 2021, 19(33): 64-66.
- [3] 崔洪涛, 刘芳, 李维彬, 等. 哮喘儿童先天禀赋与后天发病中医五运特点研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 83-87.
- [4] 段黎娟, 毕晓宾. 人参五味子汤加减治疗支气管哮喘患儿的效果观察[J]. 科技展望, 2016, 26(28): 262-263.
- [5] 曹东升. 人参五味子汤联合西医治疗肺脾气虚型哮喘临床观察[J]. 光明中医, 2017, 32(23): 3462-3463.
- [6] 刘霞, 王亚明, 陈玲, 等. 玉屏风口服液合人参五味子汤加减治疗小儿支气管哮喘缓解期肺脾气虚证的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32): 3595-3597.
- [7] 《网络药理学评价方法指南》发布[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(6): 459.
- [8] Ru, J., Li, P., Wang, J., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, 6, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [9] 罗静初. UniProt 蛋白质数据库简介[J]. 生物信息学, 2019, 17(3): 131-144.
- [10] 王导新, 熊伟, 王勤, 等. 《中国支气管哮喘防治指南(2020年版)》评述[J]. 西部医学, 2022, 34(1): 1-4.
- [11] 季一峰, 鲍超, 李彦彩, 等. 鲍超“三辨一调”疗法治疗脑性瘫痪经验浅析[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(1): 67-70.
- [12] 孙巧玲. 小儿哮喘发病机理和治疗进展研究[J]. 饮食科学, 2018(24): 32.
- [13] 宗文燕. 小儿支气管哮喘急性发作的药物治疗进展[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(4): 533-535.
- [14] 奚峰, 赵芳芳, 朱萍. 人参五味子汤对肺炎支原体肺炎肺脾气虚证患儿免疫功能及细胞因子水平的影响[J]. 新中医, 2019, 51(12): 67-69.
- [15] 李昌彬, 金英, 王博, 等. 苗药配合人参五味子汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察及对肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(4): 86-88.
- [16] 彭研献, 周娅微, 董晓斐. 人参五味子汤加减治疗小儿哮喘缓解期效果及对免疫功能的影响[J]. 中国医药科学,

2021, 11(3): 97-99.

- [17] 周立, 陈琦琦, 李慧. 人参五味子汤对支气管哮喘患儿外周血白细胞介素-8、白细胞介素-17、瘦素水平和肺功能的影响[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(2): 9-11.
- [18] 姚玉红, 沙依拉·艾力亚斯. 人参五味子汤加减治疗小儿哮喘缓解的疗效分析[J]. 大家健康(学术版), 2016, 10(7): 81-82.
- [19] 宋美君. 经方治疗儿童哮喘基层诊疗指南制定及推广研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [20] 邵梦洁. 浅析陈复正治疗咳嗽的选方用药[J]. 四川中医, 2013, 31(12): 28-30.
- [21] 蔡喜萍. 中医药治疗哮喘的实验研究进展[J]. 中医学报, 2013, 28(10): 1461-1463.
- [22] 曹宏, 张桂菊. 辨证治疗小儿反复呼吸道感染[J]. 河南中医, 2004(8): 60-61.
- [23] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 883-892.
- [24] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [25] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.