

基于网络药理学的麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的作用机制分析

耿胜男¹, 谢鹏¹, 李阳杰¹, 杜钢军^{1, 2*}

1. 郑州工业应用技术学院, 河南 郑州 451150

2. 河南大学药学院药物研究所, 河南 开封 475000

摘要: 目的 基于网络药理学方法探讨麻杏石甘汤的主要活性成分及治疗支气管哮喘的作用机制。方法 在中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库中检索麻杏石甘汤的化学成分及靶点, 采用Cytoscape 3.7.2软件构建活性成分-预测靶点网络图。在Genecards数据库中获取支气管哮喘疾病靶点, 与药物靶点映射获得麻杏石甘汤作用于支气管哮喘的预测靶点。通过STRING数据库构建靶点相互作用网络, 导入Cytoscape 3.7.2中筛选麻杏石甘汤的核心靶点。利用DAVID数据库及Cytoscape3.7.2对麻杏石甘汤的核心靶点进行KEGG信号通路和GO生物过程富集分析, 并构建麻杏石甘汤活性成分-核心靶点-信号通路网络图。结果 预测结果显示, 麻杏石甘汤中136个主成分可靶向98个哮喘相关靶点, 关键有效成分包括麻黄碱、槲皮素、木犀草素、山柰酚等, 核心靶点包括IL-6、MAPK3、TNF、TP53、VEGFA、JUN、EGFR、EGF、NOS3、CAT, 涉及HIF-1、PI3K-Akt、MAPK、雌激素等71个信号通路和RNA聚合酶II启动子转录、细胞凋亡过程、ERK1和ERK2级联的正调控、上皮细胞增殖、平滑肌细胞增殖等20个生物过程。结论 初步揭示了麻杏石甘汤的药效物质基础及治疗支气管哮喘的机制, 为麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的研究提供参考。

关键词: 网络药理学; 麻杏石甘汤; 支气管哮喘; 有效成分; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)11-2168-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.004

Mechanism analysis of Mxing Shigan Decoction in treatment of bronchial asthma based on network pharmacology

GENG Shengnan¹, XIE Peng¹, LI Yangjie¹, DU Gangjun^{1, 2}

1. Zhengzhou University of Industrial Technology, Zhengzhou 451150, China

2. Institute of Pharmacy, Pharmacy College of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To explore the active components and mechanism of Mxing Shigan Decoction in the treatment of bronchial asthma by network pharmacology. **Methods** Firstly, the components of Mxing Shigan decoction were searched through the Chinese Medicine System Pharmacology (TCMSP) database. Cytoscape 3.7.2 was used to build a network between components and targets. Bronchial asthma disease targets were obtained in Genecards database, then mapped with drug targets to obtain the predicted targets of Mxing Shigan Decoction for bronchial asthma. The target interaction network was constructed through the STRING database and imported into Cytoscape 3.7.2 to screen the core targets of Mxing Shigan Decoction. Finally, DAVID database and Cytoscape 3.7.2 were used to perform KEGG pathway enrichment analysis and GO biological process enrichment analysis, and build active ingredients-key targets-KEGG pathway network map. **Results** Network pharmacological analysis shows that 136 main components in MaXing Shigan Decoction correspond to 98 asthma targets. The key active ingredients include ephedrine, quercetin, luteolin, kaempferol, etc. The core targets include: IL-6, MAPK3, TNF, TP53, VEGFA, JUN, EGFR, EGF, NOS3, CAT. KEGG signaling pathway analysis obtained 68 signaling pathways, mainly related to: HIF-1, PI3K-Akt, MAPK and Estrogen signaling pathway, etc. GO biological process analysis obtained 20 biological processes, mainly involved in positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter, Apoptotic process, positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade, Epithelial cell proliferation and smooth muscle cell proliferation, etc. **Conclusion** This study preliminarily revealed the pharmacodynamic substance basis of

收稿日期: 2020-02-03

基金项目: 河南省自然科学基金资助项目(182300410310)

第一作者: 耿胜男(1994—),女,硕士,讲师,从事中药药理及肿瘤药理学研究。Tel:16637100686 E-mail:1017172540@qq.com

*通信作者: 杜钢军,男,博士,教授,博士生导师,从事中药药理及肿瘤药理学研究。Tel:15037883506 E-mail:gsnwjie@163.com

Maxing Shigan Decoction and its possible mechanisms for treating bronchial asthma, providing reference for the study of Maxing Shigan decoction in the treatment of bronchial asthma.

Key words: network pharmacology; Maxing Shigan Decoction; bronchial asthma; active ingredients; mechanism

支气管哮喘,属于中医“哮病”范畴,是临床常见的慢性气道疾病,以气道炎症和气道高反应性为主要特征,表现为反复发作的喘息、胸闷、气急、咳嗽,其中肺炎与哮喘的加重及慢性化密切相关,往往会导致支气管哮喘合并肺炎,增加治疗难度^[1-2]。哮喘的西医治疗药物主要包括糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、茶碱类药物等,长期使用往往会给患者带来不良反应及经济负担。麻杏石甘汤源于汉代张仲景的《伤寒论》,由麻黄、杏仁、甘草、石膏4味中药组成,具有辛凉宣泄、清肺平喘之功效,主治外感风邪,邪热壅肺证^[3]。目前,麻杏石甘汤作为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的推荐中医方剂,已与多个经典方剂组合成清肺排毒汤用于COVID-19的临床治疗,总有效率达到90%以上^[4]。诸多研究报道麻杏石甘汤及其加减方对支气管哮喘和肺炎等呼吸系统疾病有较好的治疗效果,能够显著改善患者喘息症状和肺功能,但其作用机制尚不清晰^[5-7]。本研究通过网络药理学方法对麻杏石甘汤的主要活性成分进行筛选,分析其治疗哮喘疾病的关键靶点、信号通路和生物过程,为支气管哮喘等呼吸系统疾病的中医药临床治疗提供理论依据。

1 方法

1.1 麻杏石甘汤活性成分及靶点筛选

在中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)中检索麻杏石甘汤的活性成分及靶点,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) > 0.18 的标准筛选麻杏石甘汤的主要活性成分及其靶点。

1.2 麻杏石甘汤活性成分-靶点网络构建

将“1.1”项中得到的麻杏石甘汤的活性成分所对应的靶点在UniProt数据库(<http://www.uniprot.org/uploadlists/>)中转换为统一的基因名称,导入Cytoscape 3.7.2中,构建麻杏石甘汤活性成分-靶点网络,导出其相关的拓扑数据如度值、介数等,并分析其拓扑学属性。

1.3 疾病靶点的搜集

以“bronchial asthma”为检索词在Genecards数据库中搜集支气管哮喘相关的疾病靶点信息,所得靶点为支气管哮喘相关靶点。将候选化合物的预测靶点与支气管哮喘相关靶点映射得出麻杏石甘

汤作用于支气管哮喘的预测靶点。

1.4 靶点互作网络的构建及核心抗癌靶点的确定

为了明确麻杏石甘汤治疗支气管哮喘预测靶点之间的相互作用,将筛选出的靶点导入STRING网络平台(<https://string-db.org/>)中构建靶点互作网络图(PPI)。把蛋白种类设置为“Homo sapiens(人类)”,其他参数设为默认值,得出靶点互作网络图,保存为tsv文件,导入Cytoscape 3.2.1中,采用“CytoNCA”插件进行分析,确定麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的核心靶点及对应的潜在活性成分。

1.5 核心靶点的KEGG信号通路和GO生物过程富集分析

将麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的核心靶点导入人类基因组注释数据库DAVID 6.8(<https://david.ncicrf.gov/>)中进行KEGG信号通路和GO生物过程富集分析,以 $P < 0.05$ 作为显著功能与通路的临界值对靶基因进行筛选,得出麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的主要信号通路及参与的生物过程,通过Omicshare(<https://www.omicshare.com/tools/>)在线获取GO生物过程富集分析和KEGG富集分析的可视化结果。

1.6 麻杏石甘汤活性成分-核心靶点-代谢通路网络的构建

将麻杏石甘汤的主要活性成分、核心靶点、代谢通路信息导入Cytoscape 3.7.2中,利用其“Merge”功能将其融合,构建麻杏石甘汤活性成分-核心靶点-代谢通路网络图。

2 结果

2.1 麻杏石甘汤主要活性成分与潜在靶点

本研究在TCMSP数据库共检索出756个化学成分,其中麻黄363个、杏仁113个、甘草280个,石膏的成分从文献中获取,以含水硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)为主。以 $\text{OB} \geq 30\%$ 和 $\text{DL} > 0.18$ 的标准筛选得到麻黄潜在活性成分23种、杏仁19种、甘草93种、石膏1种,对应靶点去重后共166个,除石膏以外,麻黄、杏仁和甘草的共有靶点69个,活性成分-靶点网络图见图1,各节点的度值与介数中心性分布情况见图2、3。

2.2 疾病靶点的获取与核心靶点的筛选

从Genecards数据库检索到1963个支气管哮

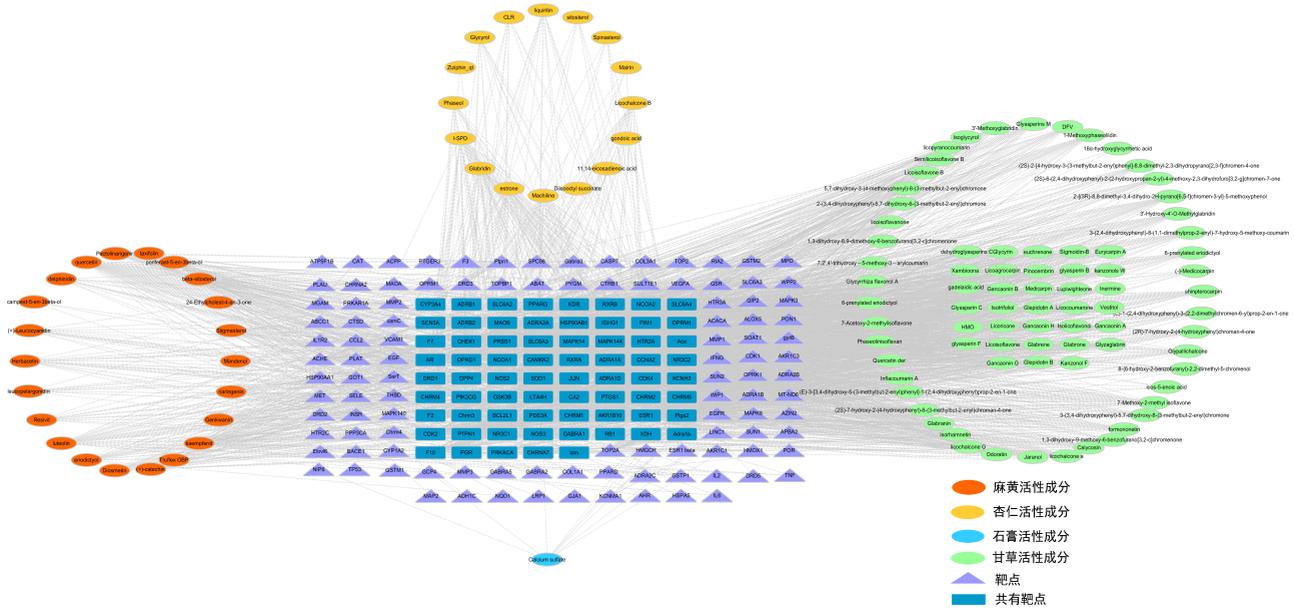


图1 麻杏石甘汤活性成分-靶点网络图

Fig. 1 Active ingredients-targets network of Mxing Shigan Decoction

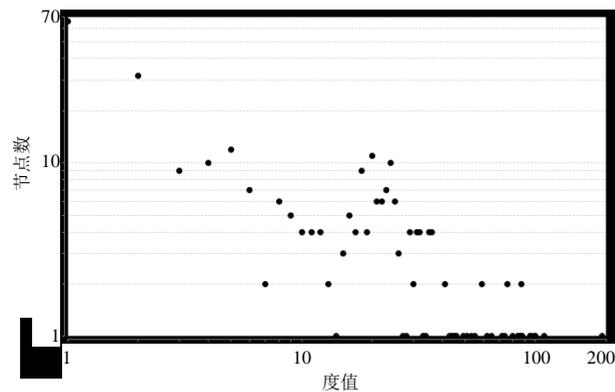


图2 麻杏石甘汤预测靶点的度值分布

Fig. 2 Degree distribution of prediction targets of Mxing Shigan Decoction

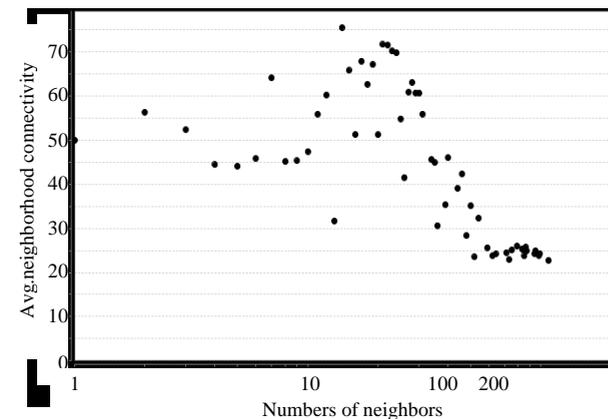


图3 麻杏石甘汤预测靶点的介数中心性分布

Fig. 3 Betweenness centrality distribution of prediction targets of Mxing Shigan Decoction

喘相关靶点。将麻杏石甘汤潜在靶点导入 UniProt 数据库转换为统一的基因名称,与支气管哮喘相关

靶点映射,得到麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的靶点 98 个。将支气管哮喘治疗靶点导入 STRING 数据库中构建 PPI 网络,见图 4。将 PPI 网络数据导入

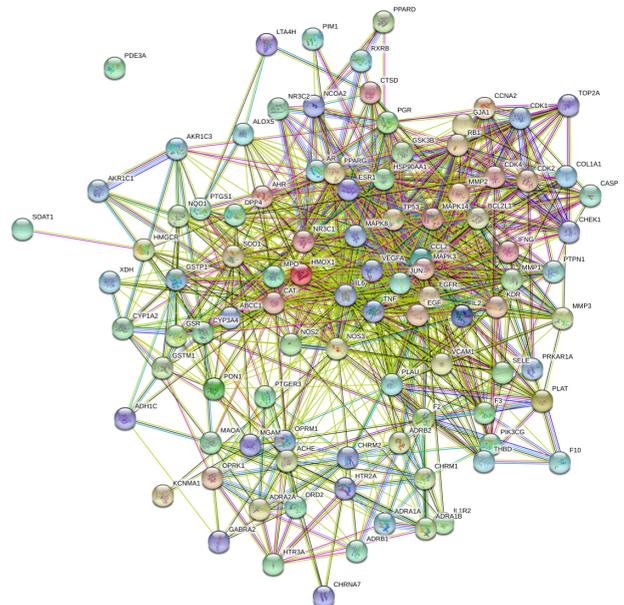


图4 麻杏石甘汤治疗支气管哮喘靶点 PPI 网络

Fig. 4 PPI network of Mxing Shigan Decoction for treatment of bronchial asthma targets

Cytoscape 3.7.2,按度值降序排序筛选出抗哮喘核心靶点 10 个,对应 24 个候选化合物,其中麻黄的特征成分麻黄碱具有较好的抗哮喘活性,亦将其添加至候选化合物,见表 1。核心靶点互动网络图见图 5,节点的颜色和大小代表核心靶点度值的大小,颜色越深,节点越大,则对应核心靶点的度值越大,说明

表1 麻杏石甘汤潜在活性成分基本信息

Table 1 Basic information of potential active ingredients in Mxing Shigan Decoction

编号	化合物	OB/%	DL	归属	编号	化合物	OB/%	DL	归属
1	麻黄碱	52.25	0.03	麻黄	14	甘草宁G	60.44	0.39	甘草
2	槲皮素	46.43	0.28	麻黄	15	鳞叶甘草素A	44.72	0.35	甘草
3	木犀草素	36.16	0.25	麻黄	16	鳞叶甘草素B	64.46	0.34	甘草
4	山柰酚	41.88	0.24	麻黄	17	光甘草宁	52.90	0.31	甘草
5	柚皮素	59.29	0.21	麻黄	18	异鼠李素	49.60	0.31	甘草
6	儿茶素	54.83	0.24	麻黄	19	7-acetoxy-2-methylisoflavone	38.92	0.26	甘草
7	亚油酸乙酯	42	0.19	麻黄	20	7-methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.20	甘草
8	豆甾醇	43.83	0.76	麻黄	21	icos-5-enoic acid	30.70	0.20	甘草
9	β-谷甾醇	36.91	0.75	麻黄	22	反二十碳烯酸	30.70	0.20	甘草
10	刺芒柄花素	69.67	0.21	甘草	23	雌酚酮	53.56	0.32	杏仁
11	1-甲基基菜豆素	69.98	0.64	甘草	24	11,14-二十碳二烯酸	39.99	0.20	杏仁
12	licoagrocarpin	58.81	0.58	甘草	25	顺式二十碳-11-烯酸	30.70	0.20	杏仁
13	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	36.21	0.52	甘草					

表2 麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的核心靶点

Table 2 Core targets of Mxing Shigan Decoction for treatment of bronchial asthma

编号	Uniprot ID	核心靶点	靶点名称	度值
1	P05231	IL-6	interleukin-6	66
2	P27361	MAPK3	mitogen-activated protein kinase 3	64
3	P01375	TNF	tumor necrosis factor	58
4	P04637	TP53	cellular tumor antigen p53	56
5	P15692	VEGFA	vascular endothelial growth factor A	55
6	P05412	JUN	transcription factor AP-1	51
7	P00533	EGFR	epidermal growth factor receptor	51
8	P01133	EGF	pro-epidermal growth factor	50
9	P29474	NOS3	nitric oxide synthase, endothelial	49
10	P04040	CAT	catalase	48

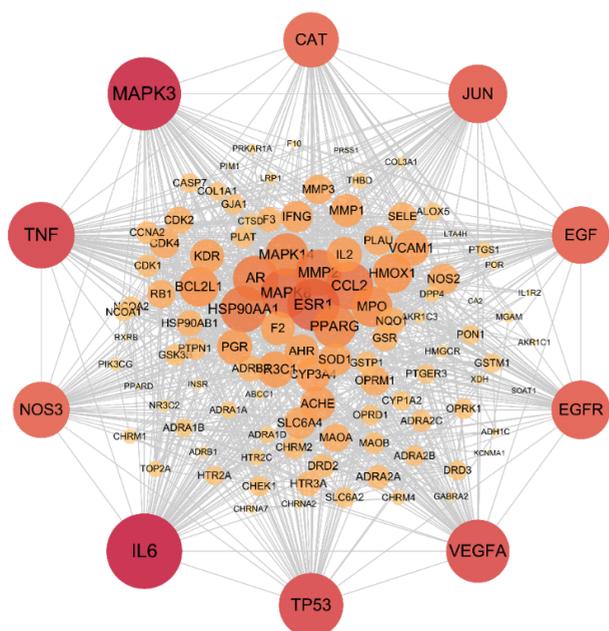


图5 麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的核心靶点交互网络
Fig. 5 Core target interaction network of Mxing Shigan Decoction for treatment of bronchial asthma

麻杏石甘汤活性成分作用于该靶点发挥治疗支气管哮喘作用的几率越大,预示麻杏石甘汤主要通过核心靶点产生支气管哮喘治疗作用,核心靶点包括:IL6、MAPK3、TNF、TP53、VEGFA、JUN、EGFR、EGF、NOS3、CAT,详细信息见表2。

2.3 核心靶点 KEGG 信号通路富集分析

对“2.2”项中得到的麻杏石甘汤核心靶点进行 KEGG 信号通路富集分析,筛选出 $P < 0.05$ 的信号通路 59 条,前 10 位结果见表 3。将 KEGG 富集分析

结果导入 Omicshare 中获得可视化结果(图 6),主要包括 HIF-1、PI3K-Akt、MAPK 信号通等,亦包括膀胱癌、胰腺癌、癌症途径等癌症信号通路,提示麻杏石甘汤不仅具有治疗支气管哮喘的作用,其活性成分可能通过作用于以上信号通路对癌症产生治疗作用,体现了麻杏石甘汤多靶点、多通路、整体调控的特点。

2.4 核心靶点 GO 生物过程富集分析

对“2.2”项中得到的麻杏石甘汤核心靶点进行 GO 生物过程富集分析,筛选出 $P < 0.05$ 的生物过程 20 个,主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子转录、细胞凋亡过程、ERK1 和 ERK2 级联的正调控、上皮细胞增殖、平滑肌细胞增殖等,提示麻杏石甘汤活性成分

表3 麻杏石甘汤治疗支气管哮喘 KEGG 信号通路富集分析(前10位)

Table 3 KEGG analysis of Mxing Shigan Decoction in treatment of bronchial asthma(TOP 10)

编号	名称	注释基因数	P值
1	HIF-1 signaling pathway	7	7.64×10^{-10}
2	PI3K-Akt signaling pathway	8	4.09×10^{-8}
3	Bladder cancer	5	1.40×10^{-7}
4	Pancreatic cancer	5	9.80×10^{-7}
5	Pathways in cancer	7	2.98×10^{-6}
6	Estrogen signaling pathway	5	5.01×10^{-6}
7	MAPK signaling pathway	6	7.81×10^{-6}
8	Sphingolipidsignalingpathway	5	1.15×10^{-5}
9	Hepatitis C	5	1.67×10^{-5}
10	FoxO signaling pathway	5	1.67×10^{-5}

可能通过干预以上生物过程产生支气管哮喘治疗作用,前10位结果见表4。利用 Omicshare 获得 GO 生物过程富集分析的可视化结果,见图7。

2.5 麻杏石甘汤活性成分-核心靶点-代谢通路网络图

将麻杏石甘汤活性成分、核心靶点、代谢通路

信息导入 Cytoscape 3.7.2 中,使用“Merge”功能进行融合,构建麻杏石甘汤活性成分-核心靶点-代谢通路网络图,见图8。

3 讨论

哮喘,中医又称为“哮病”,以慢性气道炎症为主要特征,早期表现为可逆性气道受限,随着病程延长,可进一步发展为气道重构,造成不可逆性肺功能损伤。中医理论认为,哮喘的基本病因为“痰气搏结、壅阻气道、肺失宣降”,外邪、情志、劳累、饮食皆可诱发^[8]。麻杏石甘汤出自汉代张仲景《伤寒论》,具有辛凉泄热、宣肺平喘之功,与小柴胡汤、射干麻黄汤、五苓散合方而成清肺排毒汤,用于治疗 COVID-19,总有效率可达 90% 以上,方中麻黄、甘草是当前用于治疗 COVID-19 的高频使用中药材^[9-10]。

本研究采用网络药理学方法构建了麻杏石甘汤活性成分-核心靶点-信号通路网络,分析其治疗支气管哮喘的作用机制。共筛选出麻杏石甘汤活性成分 136 种,靶点 166 个,其中抗哮喘靶点 98 个,核心靶点 10 个,MAPK、TNF、VEGF 等均参与哮喘

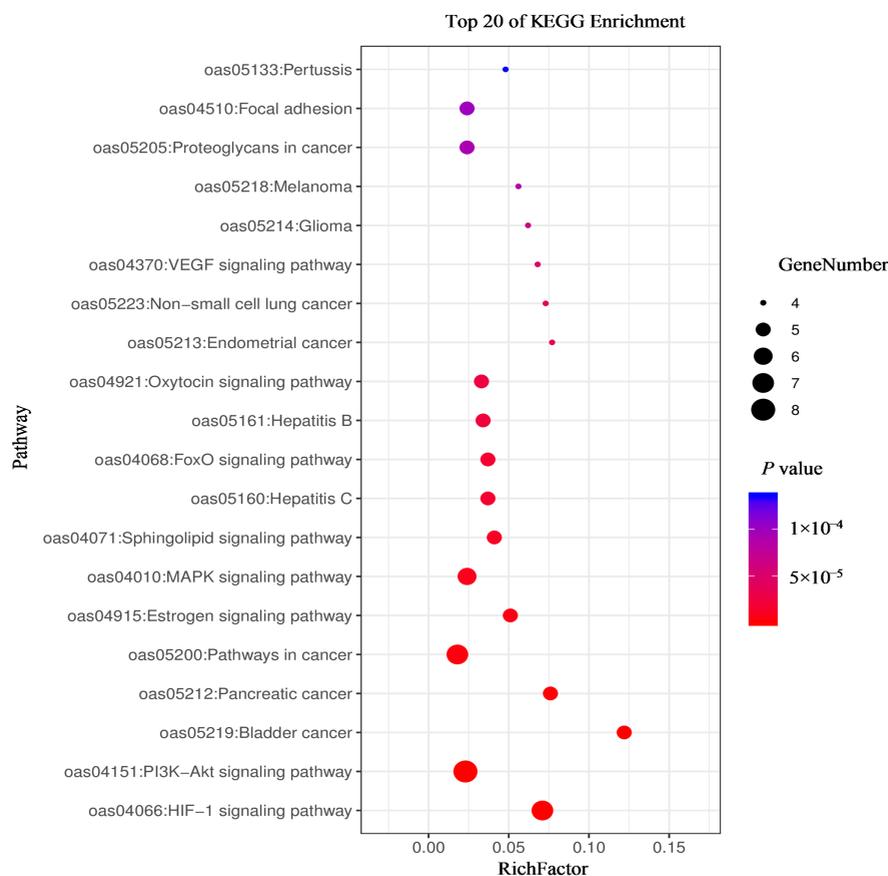


图6 KEGG 信号通路富集分析(前20位)

Fig. 6 KEGG pathway enrichment analysis(TOP 20)

表4 麻杏石甘汤治疗支气管哮喘靶点 GO 生物过程富集分析(前10位)

Table 4 GO analysis of Maxing Shigan Decoction in treatment of bronchial asthma(TOP 10)

编号	名称	注释基因数	P 值
1	positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	5	1.84×10^{-4}
2	negative regulation of apoptotic process	4	3.87×10^{-4}
3	positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	3	2.22×10^{-3}
4	epithelial cell proliferation involved in salivary gland morphogenesis	2	2.99×10^{-3}
5	response to glucocorticoid	2	6.74×10^{-3}
6	eyelid development in camera-type eye	2	7.48×10^{-3}
7	positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	2	1.42×10^{-2}
8	positive regulation of smooth muscle cell proliferation	2	1.42×10^{-2}
9	transcription, DNA-templated	3	1.50×10^{-2}
10	lipopolysaccharide-mediated signaling pathway	2	1.57×10^{-2}

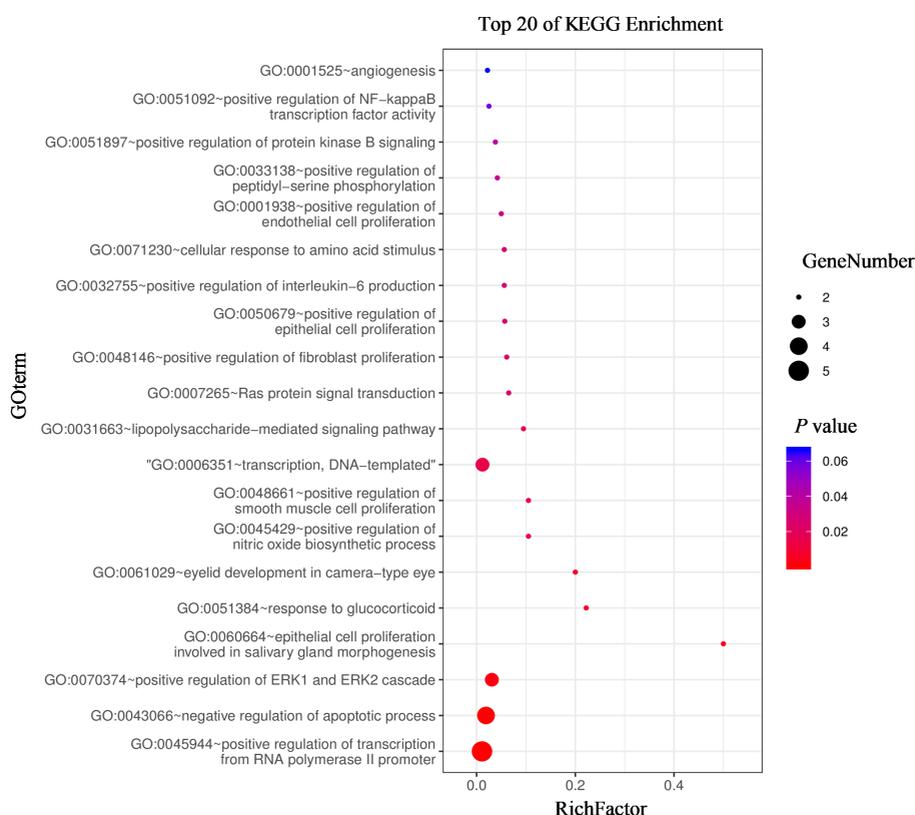


图7 GO 生物过程富集分析

Fig. 7 GO biological process enrichment analysis

气道炎症反应过程,与气道重塑密切相关^[11-12]。核心靶点对应25种麻杏石甘汤潜在活性成分,涉及信号通路71条,生物过程20个。活性成分主要包括麻黄碱、槲皮素、木犀草素、山柰酚等,可能是麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的关键有效成分;信号通路包括HIF-1信号通路、PI3K/Akt信号通路、MAPK信号通路、雌激素信号通路等,亦包括膀胱癌、胰腺癌、癌症途径等癌症信号通路;生物过程包括:RNA聚合酶II启动子转录、细胞凋亡、ERK1和ERK2级

联正调控、上皮细胞增殖、平滑肌细胞增殖等生物过程。赵向^[13]研究发现,HIF-1 α /VEGF信号通路和PI3K/Akt信号通路共同作用于哮喘的发生和发展过程,抑制上述信号通路的活化可以减少炎症细胞浸润和气道重塑。林星等^[14]发现,抑制p38 MAPK/NF- κ B信号通路可显著改善哮喘小鼠的气道炎症反应,减轻气道黏液过量分泌和胶原的沉积。亦有研究表明,雌激素能够抑制过敏性小鼠NF- κ B/NLRP3信号通路激活,改善哮喘小鼠的气道炎症反应^[15]。

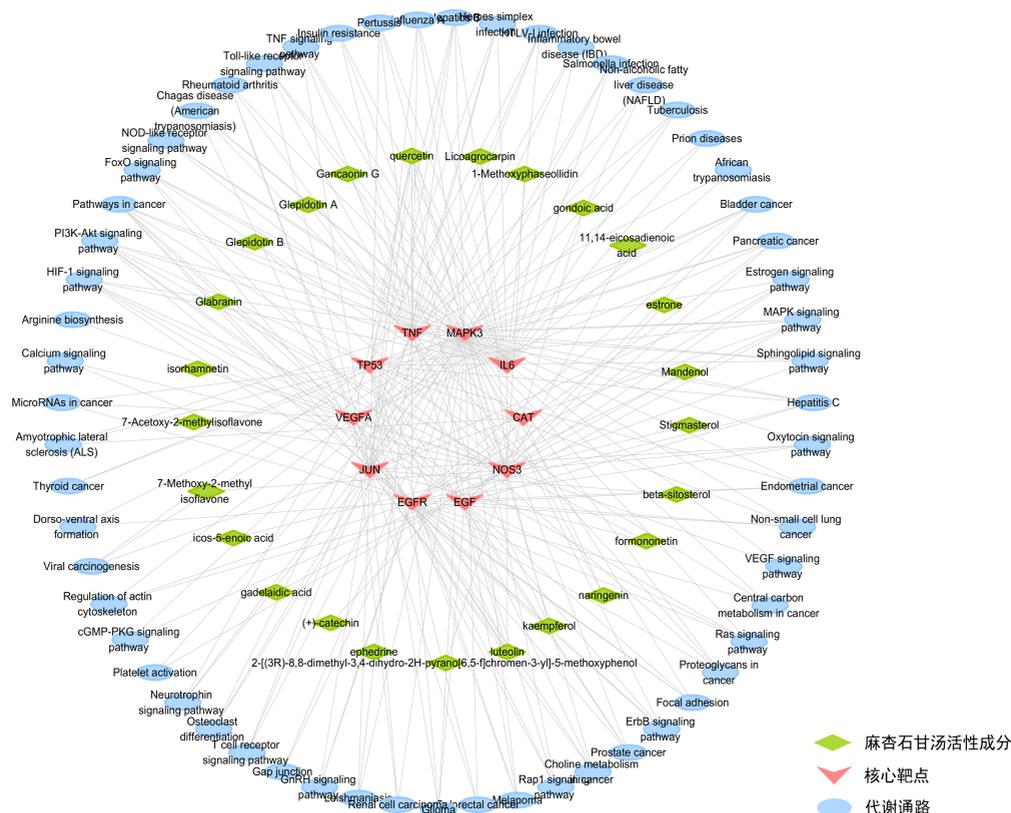


图8 麻杏石甘汤活性成分-核心靶点-代谢通路网络

Fig.8 Active ingredient-core target-metabolism pathway network of Maxing Shigan Decoction

以上研究预示麻杏石甘汤活性成分通过作用于以上信号通路和生物过程产生对支气管哮喘的治疗作用。现阶段临床研究发现,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)可诱发哮喘发作,哮喘急性发作亦与COVID-19的临床症状具有较高相似性,哮喘已成为COVID-19患者出现急性呼吸窘迫综合征等严重呼吸系统症状的潜在危险因素^[16-17]。多项COVID-19相关网络药理学研究证明,槲皮素、木犀草素、山柰酚等是治疗COVID-19中药方剂的主要核心化合物,其作用靶点如IL6、VEGFA、EGFR等与麻杏石甘汤的靶点具有较高的一致性,TNF、MAPK、VEGF信号通路等则与中药方剂治疗COVID-19的机制密切相关^[18-21]。以上研究表明,麻杏石甘汤中不同药物的有效成分共同参与疾病信号通路及生物过程的调节,不仅具有较好的抗哮喘活性,亦具有治疗COVID-19的潜能,体现了中药多成分、多靶点、多途径综合治疗疾病的优势。

本研究从网络药理学角度预测了麻杏石甘汤的活性成分、作用靶点、信号通路及生物过程,结果表明麻杏石甘汤可多成分、多靶点、多途径治疗支气管哮喘,亦提示麻杏石甘汤具有对COVID-19的潜在治疗作用,为麻杏石甘汤用于支气管哮喘和

COVID-19的临床治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] 王晓芳,洪建国.肺炎支原体与哮喘的关系[J].中国实用儿科杂志,2009,24(8):648-650.
- [2] 蒙建凤,李超乾.老年支气管哮喘合并肺炎的诊治分析[J].中国临床新医学,2014,7(11):1022-1024.
- [3] 付新,刘阳,王雪梅,等.麻杏石甘汤的研究进展[J].中医药信息,2017,34(2):126-128.
- [4] 国家中医药管理局.中医药有效方剂筛选研究取得阶段性进展[EB/OL].(2020-02-06)[2020-02-06].<http://bgs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2020-02-06/12866.html>
- [5] 温柠如,黄赫,张雅凤.不同配伍比例的麻杏石甘汤治疗支气管哮喘急性发作期疗效观察[J].中华中医药学刊,2016,34(2):444-447.
- [6] 吴春霞,苏杰.麻杏石甘汤配合中药贴敷疗法治疗咳嗽变异性哮喘50例[J].中医临床研究,2017,9(5):23-24.
- [7] 周婷婷,杨向娜.顺尔宁配合雾化吸入布地奈德混悬液与加减麻杏石甘汤联合治疗小儿支气管哮喘疗效观察[J].四川中医,2017,35(2):86-88.
- [8] 张凤雪.麻杏石甘汤治疗支气管哮喘的文献研究[D].北京:北京中医药大学,2007.
- [9] 邵仲柏,朱月霞,刘书豪,等.临床使用治疗新型冠状病毒肺炎中药复方中高频数中药抗病毒研究概述[J].中

- 草药, 2020, 51(5): 1153-1158.
- [10] 薛伯寿, 姚魁武, 薛燕星. "清肺排毒汤"快速有效治疗新型冠状病毒肺炎的中医理论分析 [J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 461-462.
- [11] 杨璐瑜. 哮喘患者血清 IL-6, TNF- α , IL-10 表达变化与气道炎症的关系探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(8): 1389-1391.
- [12] El-Hashim A Z, Khajah M A, Renno W M, et al. Src-dependent EGFR transactivation regulates lung inflammation via downstream signaling involving ERK1/2, PI₃K δ /Akt and NF κ B induction in a murine asthma model [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9919.
- [13] 赵向. 阿奇霉素通过 PI₃K/Akt/mTOR/HIF-1 α /VEGF 途径对哮喘气道重塑的影响研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [14] 林星, 李俊峰, 车楠, 等. 连翘酯苷 A 通过 P38 mapk/NF- κ B 信号抑制哮喘气道炎症 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 2971-2974, 2979.
- [15] 程诚. 雌激素调控哮喘小鼠过敏性气道炎症反应及机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [16] Jackson D J, Busse W W, Bacharier L B, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(1): 203-206, e3.
- [17] Konopka K E, Wilson A, Myers J L. Postmortem lung findings in a patient with asthma and coronavirus disease 2019 [J]. Chest, 2020, 158(3): e99-e101.
- [18] 吴昊, 王佳琪, 杨雨薇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索"清肺排毒汤"抗新型冠状病毒肺炎作用机制 [J]. 药学报, 2020, 55(3): 374-383.
- [19] 郭欣, 孙蓉. 黄连解毒汤治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 重型气营两燔证的中医方证关系及药理研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 3070-3077.
- [20] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙逊, 等. 基于网络药理学的连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1723-1730.
- [21] 刘嘉, 严宝飞, 曾明月, 等. 黄芩-金银花药对治疗新型冠状病毒肺炎潜在作用机制的网络药理学研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(4): 502-511.