

• 数据挖掘与循证医学 •

从“表型-证候-中药”关联网络探索哮喘气道重塑不同证候表型下的药物表型组学特征及机制

王 婷^{1,2,3,4}, 饶 玲^{1,2,3,4}, 梁锦荣^{1,2,3,4}, 张妙芬^{1,2,3,4}, 黄慧婷², 罗之彦⁵, 江 勇⁵, 詹少锋², 刘 琼^{2*}, 黄秀芳^{1,2,3,4*}

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405
2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405
3. 广州中医药大学 岭南医学研究中心, 广东 广州 510405
4. 广东省中医临床研究院, 广东 广州 510405
5. 深圳市中西医结合医院, 广东 深圳 518104

摘要: 目的 从“表型-证候-中药”关联网络, 探索哮喘气道重塑不同证候表型下的药物表型组学特征及机制。方法 收集中医药干预哮喘气道重塑的临床研究文献(检索范围为建库至 2024 年 3 月 24 日), 提取中医药信息要素及气道重塑相关指标, 进行证候表型分类, 运用 RStudio 执行描述性统计, 并通过 Apriori 算法、点式互信息法对各证候表型链接的中药及中药链接的哮喘气道重塑指标进行关联规则探索及 hclust 函数挖掘核心中药组方。利用 HERB、GeneCards 数据库联合鉴定核心中药组方治疗哮喘气道重塑的靶标谱。马尔可夫聚类算法(Markov cluster algorithm, MCL)挖掘关键功能基因簇, 筛选关键靶点, 并借助人气道上皮、鼻拭子、痰液样本数据表征关键靶点对哮喘气道重塑的贡献价值, 最后采用过表征分析各关键功能基因簇的通路及生物功能。结果 纳入 76 篇文献, 哮喘分为冷哮、风哮、热哮、虚哮、瘀哮 5 个证候表型, 筛选得到 139 味中药, 涉及转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9) 等重塑指标。中药表型特征方面, 冷哮以散寒解表化痰药为主(组方为射干、干姜、细辛、桂枝), 风哮以祛风涤痰解痉药为主(组方为莱菔子、紫苏子、僵蚕、橘红、防风、地龙、荆芥、半夏、麻黄、陈皮、茯苓、五味子), 热哮以清肺泄热化痰药为主(组方为桑白皮、蝉蜕、厚朴、苦杏仁、款冬花、黄芩、浙贝母、白果、白前), 虚哮以益气养阴固本功效为主(组方为补骨脂、甘草、麦冬、山药、党参、黄芪、白术), 瘀哮以活血祛瘀化痰药为主(组方为当归、熟地黄、牡丹皮、丹参、大枣、桃仁、红参、川芎、白芍、北沙参)。中药与重塑指标关联方面, 甘草、苦杏仁、麻黄、半夏、陈皮与 TGF- $\beta 1$ 、MMP-9、气道壁面积(wall area, WA)连接密切。不同证候表型中药关键靶点分别为冷哮-C-C 基序趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)、风哮-白细胞介素 17A (interleukin 17A, IL17A)、热哮-连环蛋白 $\beta 1$ (catenin beta 1, CTNNB1)、虚哮集落刺激因子 2 (colony stimulating factor 2, CSF2) 及瘀哮-骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2), 气道上皮中 CTNNB1、鼻拭子中 CCR2、痰液中 CCR2 对哮喘气道重塑贡献最大。过表征分析提示, 冷哮组方主要发挥抑制内质网应激和维持细胞稳态药理作用, 风哮组方主要发挥调节钙通道和缓解平滑肌痉挛药理作用, 热哮组方主要发挥调节免疫和抗炎药理作用, 虚哮组方主要发挥抑制增殖侵袭和调节免疫应答药理作用, 瘀哮组方主要发挥缓解气道纤维化药理作用。结论 通过中医药表型组学系统分析, 哮喘气道重塑不同证候表型的中药药物表型各有特征, 发挥的药理机制主要涉及抑制内质网应激、抗炎、调节免疫、抗增殖和抗纤维化等方面。

关键词: 哮喘; 气道重塑; 中医药表型组学; 证候表型组学; 中药药物表型组学; 转化生长因子- $\beta 1$; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-9; 甘草; 苦杏仁; 麻黄; 半夏; 陈皮

收稿日期: 2024-10-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82204985); 广东省自然科学基金面上项目(2023A1515010807, 2024A1515012183); 广州市科技化项目(2023A04J1854); 广东省教育厅项目青年创新人才项目(2022KQNCX013); 深圳市“医疗卫生三名工程”建设项目(SZZYSM202206013); 广东省重点科室(中西医协同科室)建设项目; 国家中医优势专科建设项目(广州中医药大学第一附属医院肺病科); 广州中医药大学第一附属医院青优人才项目; 广州中医药大学青年拔尖人才(团队)培育“揭榜挂帅”项目; 中华中医药青年人才托举工程项目(2024-QNRC2-B38); “广东特支计划”省卫生健康委(卫生健康人才)项目(0720240224); 深圳宝安区中医药临床研究专项(2023ZYLYCZX-9, 2023ZYLYCZX-11); 广东省中医药局科研项目(20251334); 深圳市科技创新局基础研究面上项目(JCYJ20240813114911016); 深圳市宝安区深圳市宝安区医疗卫生科研项目(2023JD124, 2023JD107, 2023JD105, 2023JD110, 2024JD289, 2024JD293, 2024JD316); 深圳市宝安区医学会医疗卫生科研项目(BAYXH2024011); 深圳市中西医结合医院院内课题(YJ-2023-106, YJ-2023-104, YJ-2023-115)

作者简介: 王 婷, 博士研究生, 从事中医药防治呼吸系统疾病研究。E-mail: 20201120081@stu.gzucm.edu.cn

***通信作者:** 刘 琼, 主任中医师, 博士生导师, 从事中医药防治呼吸系统疾病研究。E-mail: 1423254686@qq.com

黄秀芳, 博士研究生, 助理研究员, 从事中医药防治呼吸系统疾病研究。E-mail: huangxiufang@gzzyydxdfsyy.wecom.work

中图分类号: Q811.4; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)04-1292-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.018

Pharmacophenomics characteristics and mechanisms of traditional Chinese medicine under different symptomatic phenotypes of asthma airway remodeling based on “phenotype-syndrome-traditional Chinese medicine” association network

WANG Ting^{1, 2, 3, 4}, RAO Ling^{1, 2, 3, 4}, LIANG Jinrong^{1, 2, 3, 4}, ZHANG Miaofen^{1, 2, 3, 4}, HUANG Huiting², LUO Zhiyan⁵, JIANG Yong⁵, ZHAN Shaofeng², LIU Qiong², HUANG Xiufang^{1, 2, 3, 4}

1. The First Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Lingnan Medical Research Center of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

4. Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

5. Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shenzhen 518104, China

Abstract: Objective To explore the pharmacophenomics characteristics and mechanisms of traditional Chinese medicine (TCM) under different symptomatic phenotypes of asthma airway remodeling based on “phenotype-syndrome-Chinese medicine” association network. **Methods** Collect the clinical research literature of TCM intervention on asthma airway remodeling (Scope of search: library build to 24 March 2024), extract TCM information elements and asthma airway remodeling related indicators and classify the syndrome phenotype. Descriptive statistics were performed by RStudio, and the association rules of TCM and airway remodeling indicators of TCM linked by syndrome phenotype were explored by Apriori algorithm and point mutual information method, and the core TCM prescription was mined by hclust function. HERB and the GeneCards database were used to identify the target spectrum of the core TCM prescription for airway remodeling. Markov cluster algorithm (MCL) was used to mine the key functional gene clusters and screen key targets. Human airway epithelial, nasal swab and sputum sample data were used to characterise the contribution of key targets to airway remodeling. Finally, the pathways and biological functions of the key functional gene clusters were analysed by over-representation analysis (ORA). **Results** A total of 76 literatures were included, which were divided into five syndrome phenotypes: cold asthma, wind asthma, heat asthma, deficiency asthma and blood stasis asthma, and 139 TCMs involving remodeling indicators such as transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinases-9 (MMP-9), etc. In terms of the phenotypic characteristics of TCM, cold asthma was mainly effective in dispelling cold, diaphoresis relieving superficies and resolving phlegm [Shegan (*Belamcandae Rhizoma*), Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*), Xixin (*Asari Radix et Rhizoma*), Guizhi (*Cinnamomi Ramulus*)], wind asthma was mainly in dispelling wind, purging phlegm and spasmolysis [Laifuzi (*Raphani Semen*), Zisuzi (*Perillae Fructus*), Jiangcan (*Bombyx Batryticatus*), Juhong (*Citri Exocarpium Rubrum*), Fangfeng (*Saposhnikoviae Radix*), Dilong (*Pheretima*), Jingjie (*Schizonepetae Herba*), Banxia (*Pinelliae Rhizoma*), Mahuang (*Ephedrae Herba*), Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*), Fuling (*Poria*), Wuweizi (*Schisandrae Chinensis Fructus*)], heat asthma was mainly in clearing lung heat and resolving phlegm [Sangbaipi (*Mori Cortex*), Chantui (*Cicadae Periostracum*), Houpo (*Magnoliae Officinalis Cortex*), Kuxingren (*Armeniacae Semen Amarum*), Kuandonghua (*Farfarae Flos*), Huangqin (*Scutellariae Radix*), Zhebeimu (*Fritillariae Thunbergii Bulbus*), Baiguo (*Ginkgo Semen*), Baiqian (*Cynanchi Stauntonii Rhizoma et Radix*)], deficiency asthma was mainly in tonifying *qi*, nourishing yin and consolidating this effect [Buguzhi (*Psoraleae Fructus*), Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), Maidong (*Ophiopogonis Radix*), Shanyao (*Dioscoreae Rhizoma*), Dangshen (*Codonopsis Radix*), Huangqi (*Astragali Radix*), Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*)], and blood stasis asthma was mainly in promoting blood circulation, removing blood stasis and resolving phlegm [Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Shudihuang (*Rehmanniae Radix Praeparata*), Mudanpi (*Moutan Cortex*), Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*), Dazao (*Jujubae Fructus*), Taoren (*Persicae Semen*), Hongshen (*Persicae Semen*), Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), Baishao (*Paeoniae Radix Alba*), Beishashen (*Glehniae Radix*)]. In terms of correlation between TCM and remodeling indicators, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Armeniacae Semen Amarum*, *Ephedrae Herba*, *Pinelliae Rhizoma* and *Citri Reticulatae Pericarpium* were closely linked to TGF- β 1, MMP-9 and wall area (WA). Key targets of TCM for different

syndrome phenotypes were cold asthma-C-C motif chemokine receptor 2 (CCR2), wind asthma-interleukin 17A (IL17A), heat asthma-catenin beta 1 (CTNNB1), deficiency asthma-colony stimulating factor 2 (CSF2) and blood stasis asthma-bone morphogenetic protein 2 (BMP2), with airway epithelial CTNNB1, nasal swab CCR2, and sputum CCR2 contributing the most to airway remodeling. ORA suggested that cold asthma prescription mainly played a pharmacological role in inhibiting endoplasmic reticulum stress and maintaining cell stability, wind asthma prescription mainly played a pharmacological role in regulating calcium channels and relieving smooth muscle spasm, heat asthma prescription mainly played a pharmacological role in regulating immunity and anti-inflammation, deficiency asthma prescription mainly played a pharmacological role in inhibiting proliferation and invasion and regulating immune response, and blood stasis asthma prescription mainly played a pharmacological role in relieving airway fibrosis. **Conclusion** Through the systematic analysis of the pharmacophenomics of TCM, the phenotypes of TCM for airway remodeling of asthma have different characteristics, and the pharmacological mechanisms were mainly related to inhibition of endoplasmic reticulum stress, anti-inflammation, regulation of immunity, anti-proliferation and anti-fibrosis.

Keywords: asthma; airway remodeling; phenomics of TCM; phenomics of syndrome; pharmacophenomics of TCM; transforming growth factor- β 1; tumor necrosis factor- α ; matrix metalloproteinases-9; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; *Armeniacae Semen Amarum*; *Ephedrae Herba*; *Pinelliae Rhizoma*; *Citri Reticulatae Pericarpium*

气道重塑是由于肺发育异常、慢性损伤或炎症反应导致的气道结构的病理改变，也是哮喘患者的标志性表型特征^[1]。2019 年王辰院士领衔的“中国成人肺部健康研究”调查结果显示，中国 20 岁及以上人群哮喘患病率为 4.2%，患者总数达 4 570 万，其中 26.2% 患者存在肺功能气流受限^[2]。以上数据揭示了我国哮喘严峻的发病形势和严重的疾病负担，警示医务工作者在临床实践中应充分重视哮喘的诊断与治疗。值得注意的是，在哮喘患者中，气道重塑的发生率相对较高，这种现象通常在疾病的早期阶段就开始出现，是导致哮喘患者气道高反应性、气道阻塞、气流受限和肺功能进行性下降的重要原因。气道重塑显著增加哮喘患病率和死亡率，并伴随着疾病严重程度的增加而加重^[3]。然而，目前临床治疗哮喘侧重于控制气道炎症，基础的治疗方案能够抑制气道炎症但并不能逆转气道重塑所引起的病理改变、气流受限和临床预后^[4]。因此，进一步发掘引起气道重塑病理变化的潜在治疗靶点尤为重要，预警、预防气道重塑有利于改善哮喘控制和预防疾病的进展，具有现实临床意义。目前已有众多临床研究为中医药有效干预哮喘患者气道重塑提供了循证学依据^[5-6]。中医认为哮喘当分型而治，根据不同的临床表现特征分为冷哮、风哮、热哮、虚哮、痰哮 5 种证候，而“宿痰”“伏风”“痰瘀”等肺实病理因素均为气道结构损伤导致哮喘气道重塑的致病因素^[7]。

中医药表型组学是一门以现代表型组学概念研究中医药学辨证论治理论与应用的新学

科，融合了中医学、基因组学、计算机科学等多个学科特点^[8]。其主要的研究内容包括从病-证关系探索临床证候特点（证候表型组学）和从证-方关系探索中药配伍特征（中药表型组学）及中药组方干预证候的多靶点药理机制。借助中医表型组学系统探索哮喘气道重塑不同证候表型下的中药药物表型组学特征及机制，对于从整体上深刻理解证药之间及中药与气道重塑相关指标的关联有重要意义。因此，本研究着眼于“表型-证候-中药”多维关联网络，通过新兴中医药表型组学的研究体系，从全局揭示哮喘气道重塑不同证型的中药配伍特征，并初步阐释其背后的生物学内涵，为明确其多靶点药理机制提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 哮喘气道重塑表型-证候表型-中药表型组学关联规律挖掘

1.1.1 数据来源 检索词：“气道重塑”“气道重构”“哮喘”“支气管哮喘”“咳嗽变异性哮喘”“胸闷变异性哮喘”；检索平台：中国知网（CNKI，<https://www.cnki.net/>）、万方数据知识服务平台（<https://g.wanfangdata.com.cn/index.html>）、维普中文期刊服务平台（<http://www.cqvip.com/>）、中国生物医学文献服务系统（SinoMed，<http://www.sinomed.ac.cn/index.jsp>）以及中国科学引文数据库（CSCD，http://www.sciencechina.cn/scichina2/search_sou.jsp）；检索范围：建库至 2024 年 3 月 24 日。

纳入标准：（1）中医药干预治疗哮喘患者气道重塑表型的临床对照研究；（2）方药记录完整，出

具全部中药；(3) 明确检测气道重塑相关指标且具有改善效果。

排除标准：合并穴位贴敷、针刺、拔罐、推拿等其他中医特色疗法；合并慢性阻塞性肺疾病等伴随气道重塑病理改变者；中药制剂为颗粒剂、片剂、胶囊、中药注射液、合剂等非口服汤药形式给药者。

1.1.2 数据清洗 纳入文献提取证型、治法、处方、中药组成、药物剂量、随症加减药物及哮喘气道重塑指标等信息要素。提取数据后参考《支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)》及《中国药典》2020年版进行证候表型及中药名称标准化处理。其中，外寒内饮证、痰浊阻肺证归属于“冷哮”；风痰阻肺证归属于“风哮”；痰热壅肺证归属于“热哮”；肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾阳虚证归属于“虚哮”；血瘀证归属于“瘀哮”；中药名“山茱萸肉”规范为“山茱萸”，“苏叶”规范为“紫苏叶”，“旋复花”规范为“旋覆花”等。

1.1.3 统计分析及可视化 运用 RStudio 完成描述性统计分析及相关规则、证候靶向的核心中药配伍规律分析。分别统计中药干预哮喘气道重塑的证型分布、治法分布、处方分布、高频药物、药物性味归经、药物剂量区间、随症加减药物及各证候重塑指标。构建中药处方数据矩阵；基于 Apriori 算法挖掘哮喘气道重塑不同证候表型所靶向的中药关联模式；基于点式互信息法挖掘中药-气道重塑指标关联规律；基于 hclust 函数对各证候高频中药（频次排名前 20）进行层次聚类，识别各证候的核心中药组方，构建聚类谱系图。运行分析及可视化所涉及的关键 R 包有 arules 包、arulesViz 包、cluster 包、factoextra 包。

1.2 哮喘气道重塑不同证候表型下的中药表型药理机制

从中医表型组学体系，挖掘哮喘气道重塑不同证候表型下的中药表型多靶点药理机制。通过 HERB 数据库 (<http://47.92.70.12/>) 收集核心中药组方所映射的作用靶点；通过 GeneCards 数据平台 (<https://www.genecards.org/>) 检索“airway remodeling”以收集气道重塑表型靶点，制作韦恩图提取靶标谱；通过 STRING (<https://cn.string-db.org/>) 匹配靶点互作关系，采用马尔可夫聚类算法 (Markov cluster algorithm, MCL) 挖掘各证候中药的关键功能基因簇，并鉴定出度值最高的关键靶点。随后，探索关键靶点与气道重塑指标的相互作用情况。

1.3 哮喘气道重塑不同证候表型关键靶点对气道重塑结局的贡献表征

借助哮喘患者气道上皮、鼻拭子样本、痰液样本的转录组数据表征各证候关键靶点对气道重塑结局变量的贡献程度、受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 诊断价值及基因相关性，涉及的关键 R 包有 ggpubr 包、survival 包、rms 包、pROC 包、ggstatsplot 包、ggplot2 包。最后，借助 WebGestalt 数据库 (<https://www.webgestalt.org/>) 分析关键功能基因簇的通路和生物功能，探索各证候表型核心中药在哮喘气道重塑的可能作用通路、参与的重塑环节及潜在药理作用。

2 结果与分析

2.1 哮喘气道重塑表型-证候表型-中药表型组学关联特征分析

2.1.1 基础证治规律总结 纳入文献 76 篇，包括 5 个证候表型，43 个哮喘气道重塑相关指标，58 种中医治法，59 个中药处方，139 味不同中药。证候表型分布频次从大到小依次是虚哮 > 冷哮 > 热哮 > 风哮 > 瘀哮，见图 1-A；气道重塑指标频次排名前 10 位的分别是转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9)、气道壁面积 (wall area, WA)、组织抑制剂金属蛋白酶-1 (tissue inhibitor metalloproteinase-1, TIMP-1)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、气道总面积 (total area, TA) 及气道管腔面积 (lumen area, LA)，见图 1-B；高频治法如清热化痰、化痰平喘、止咳平喘、补脾益肺、宣肺解痉、疏风散寒，见图 1-C；高频处方如宣肺解痉方、补肺益肾方、小青龙汤、三子养亲汤等，见图 1-D。词云展示了哮喘气道重塑的药物使用概况，见图 2-A；药味多为甘、苦、辛，药性以寒为主、温为辅，多归肺、脾、胃、肝经，见图 2-B；高频药物有甘草、麻黄、半夏等，其中祛邪药物的剂量多在 3~15 g，而黄芪、党参等扶正补益药物的剂量多在 10~30 g，见图 2-C。对于不同证候表型而言，冷哮、风哮、热哮、虚哮、瘀哮用药总体不同但亦有共用药物；如干姜可用于冷哮和虚哮，白芍可用于冷哮和瘀哮等，见图 3-A。此外，冷哮高频药物包括麻黄、半夏、甘草、细辛

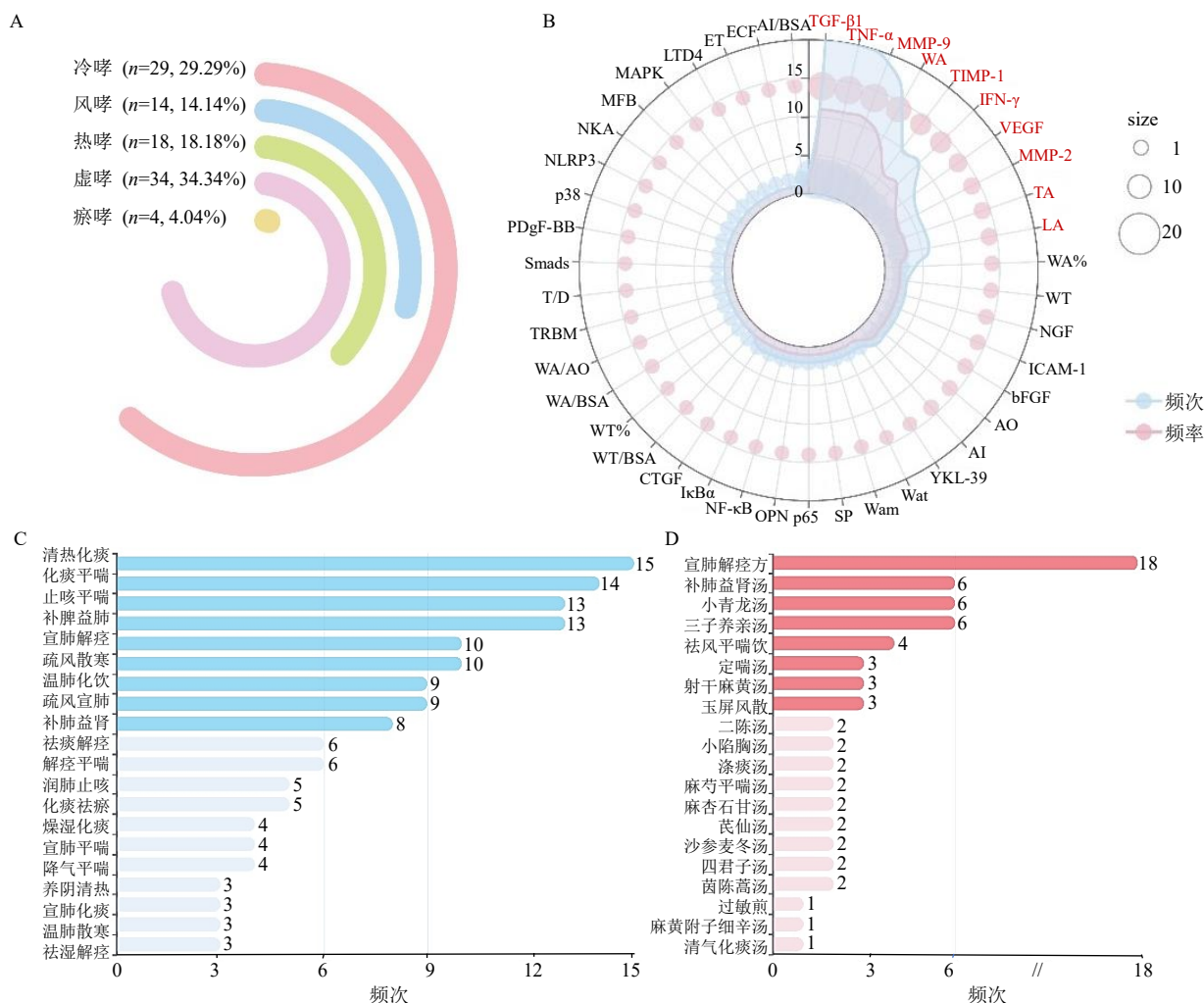


图 1 证候表型-治法-处方及气道重塑指标统计图
Fig. 1 Statistical chart of syndrome phenotype-therapy-prescription and airway remodeling index
A-statistics of syndrome phenotype; B-statistics of airway remodeling index; C-therapy statistics (ranking top 20 in frequency); D-prescription statistics (top 20 in frequency).

图 1 证候表型-治法-处方及气道重塑指标统计图

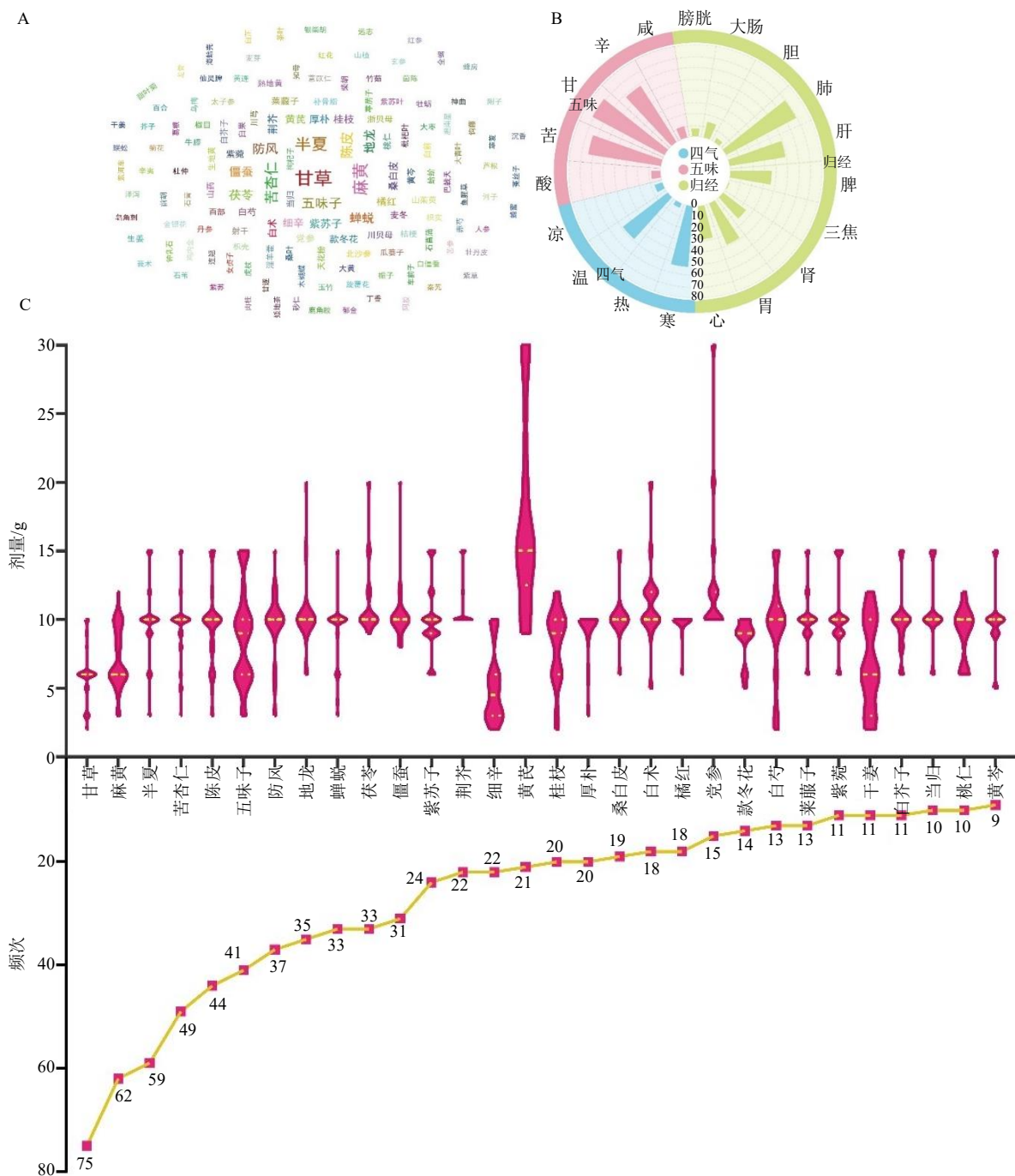
Fig. 1 Statistical chart of syndrome phenotype-therapy-prescription and airway remodeling index

和五味子等，风哮高频药物包括麻黄、地龙、甘草、苦杏仁和防风等，热哮高频药物包括甘草、苦杏仁、半夏、麻黄和蝉蜕等，虚哮高频药物包括甘草、五味子、陈皮、黄芪和白术等，瘀哮高频药物包括半夏、地龙、白芍等，见图 3-B。

2.1.2 随症加减药物归纳 痰为哮喘气道重塑的关键病理因素。①痰多喘甚者加白芥子、橘红温化寒痰，浙贝母、桑白皮清化热痰，苦杏仁、紫苏子降气消痰，党参、白术益气定喘，牛膝、淫羊藿补肾纳气定喘；②咳痰黄稠者加芦根清肺排痰，海浮石软坚散结，石膏清泻肺火；咳嗽频作者加紫菀、款冬花化痰止咳，枇杷叶、前胡清肺止咳，百部润肺下气止咳；③喘憋气促者加紫苏子、葶苈子泻肺

降气平喘，人参扶正纳气平喘，丁香温肾纳气平喘，麻黄宣肺散寒平喘，五味子敛肺滋肾平喘；④伴鼻塞流涕等肺卫表症者，多添辛夷、苍耳子、白芷祛风通窍；⑤伴食欲不振等肺气横逆犯胃者，多添山楂、神曲健脾运胃，而若纳运失调出现胃腹胀满者，多添鸡内金消食化积，枳壳、厚朴、陈皮行气宽中；⑥伴肺肠通降失职而便秘者，则添大黄泻热通便，火麻仁、瓜蒌子等仁类润肠通便；见表 1。

2.1.3 基于 Apriori 算法及点式互信息法挖掘中药表型特征 采用 Apriori 算法进一步探索哮喘气道重塑中药表型组学特征，药物关联坐标图揭示了橘红、茯苓、防风等 25 味频繁组合的药物及组合关系，药物关联网络突出以小青龙汤为主的药物配



剂量图展示中药频次排名前 30 的剂量分布情况。

Dose distribution of traditional Chinese medicines with top 30 frequency showed in dose diagram.

图 2 中药词云 (A)-四气五味归经 (B)-剂量 (C) 统计图

Fig. 2 Statistics chart of traditional Chinese medicine word cloud (A)-four qi, five flavours and meridians (B)-dosage (C)

伍模式，见图 4-A、B。以橘红、白术、干姜 3 味药物为后项的关联规则最丰富，见表 2。其中，以橘红为后项关联的药物多为化痰药，以白术为后项配伍的药物多为补气药，以干姜为后项配伍的药物多为解表药。对于不同证候表型而言，冷哮支持度最

高的单味药是麻黄、半夏、甘草及细辛；风哮支持度最高的单味药是麻黄、甘草、地龙和苦杏仁；热哮支持度最高的单味药是甘草、苦杏仁、麻黄及半夏；虚哮支持度最高的单味药是甘草；瘀哮支持度最高的单味药是地龙、半夏。另外，对于组合关联

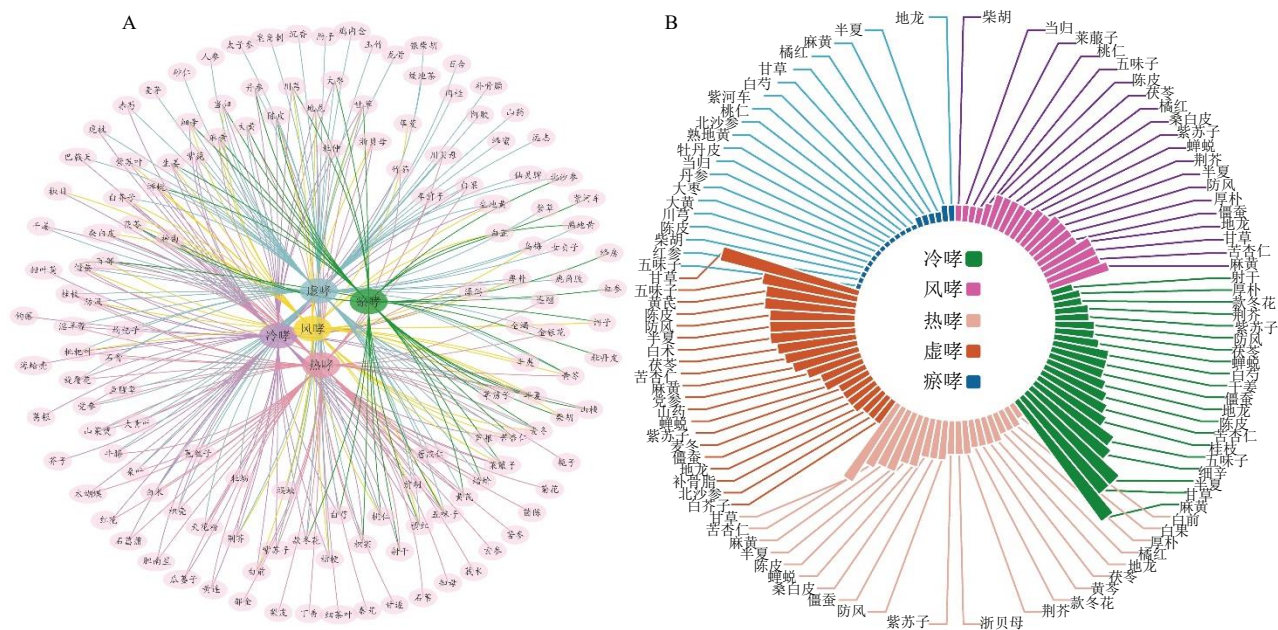


图 3 证候表型-中药关联网络韦恩图 (A) 及高频中药 (频次排名前 20) 风车柱状图 (B)
Fig. 3 Venn diagram of syndrome phenotype-traditional Chinese medicine association network (A) and windmill histogram of top 20 high-frequency traditional Chinese medicines (B)

表 1 随症加减药物

Table 1 Traditional Chinese medicines were added or subtracted according to symptoms

临床表现	中药	频率	临床表现	中药	频率	临床表现	中药	频率
痰多喘甚	白芥子	0.33	咳嗽频作	前胡	0.33	鼻塞流涕	苍耳子	0.50
痰多喘甚	白果	0.17	咳嗽频作	百部	0.33	鼻塞流涕	白芷	0.50
痰多喘甚	浙贝母	0.17	咳痰黄稠	浙贝母	0.25	食欲不振	山楂	0.50
痰多喘甚	苦杏仁	0.17	咳痰黄稠	芦根	0.25	食欲不振	神曲	0.50
痰多喘甚	桑白皮	0.17	咳痰黄稠	海浮石	0.25	食欲不振	半夏	0.50
痰多喘甚	瓜蒌皮	0.17	咳痰黄稠	石膏	0.25	胃腹满胀	枳壳	0.67
痰多喘甚	橘红	0.17	咳痰黄稠	白果	0.25	胃腹满胀	陈皮	0.33
痰多喘甚	紫苏子	0.17	咳痰黄稠	前胡	0.25	胃腹满胀	鸡内金	0.33
痰多喘甚	党参	0.17	喘憋气促	紫苏子	0.50	胃腹满胀	厚朴	0.33
痰多喘甚	白术	0.17	喘憋气促	葶苈子	0.50	胃腹满胀	枳实	0.33
痰多喘甚	茯苓	0.17	喘憋气促	人参	0.50	胃腹满胀	莱菔子	0.33
痰多喘甚	牛膝	0.17	喘憋气促	五味子	0.50	便秘	大黄	0.67
痰多喘甚	淫羊藿	0.17	喘憋气促	麻黄	0.50	便秘	火麻仁	0.33
咳嗽频作	款冬花	0.67	喘憋气促	丁香	0.50	便秘	瓜蒌子	0.33
咳嗽频作	紫菀	0.33	喘憋气促	苦杏仁	0.50			
咳嗽频作	枇杷叶	0.33	鼻塞流涕	辛夷	0.50			

模式而言,冷哮中射干=>地龙、射干=>麻黄支持度最高,风哮中紫苏叶=>僵蚕、紫苏叶=>防风支持度最高,热哮中栀子=>浙贝母、栀子=>甘草支持度最高,虚哮中太子参=>黄芪支持度最高,痰哮中陈皮=>丹参、陈皮=>当归、陈皮=>熟地黄、丹参=>当归、丹参=>熟地黄支持度最高,见表

3~7。

不同证候靶向的哮喘气道重塑指标存在差异,如图 5-A 所示。中药与气道重塑指标的复杂网络提示甘草、苦杏仁、麻黄和半夏所关联的重塑指标最丰富,且都与 TGF- β 1 相关,见图 5-B。采用点式互信息法计算中药与重塑指标的同现频次及点互信

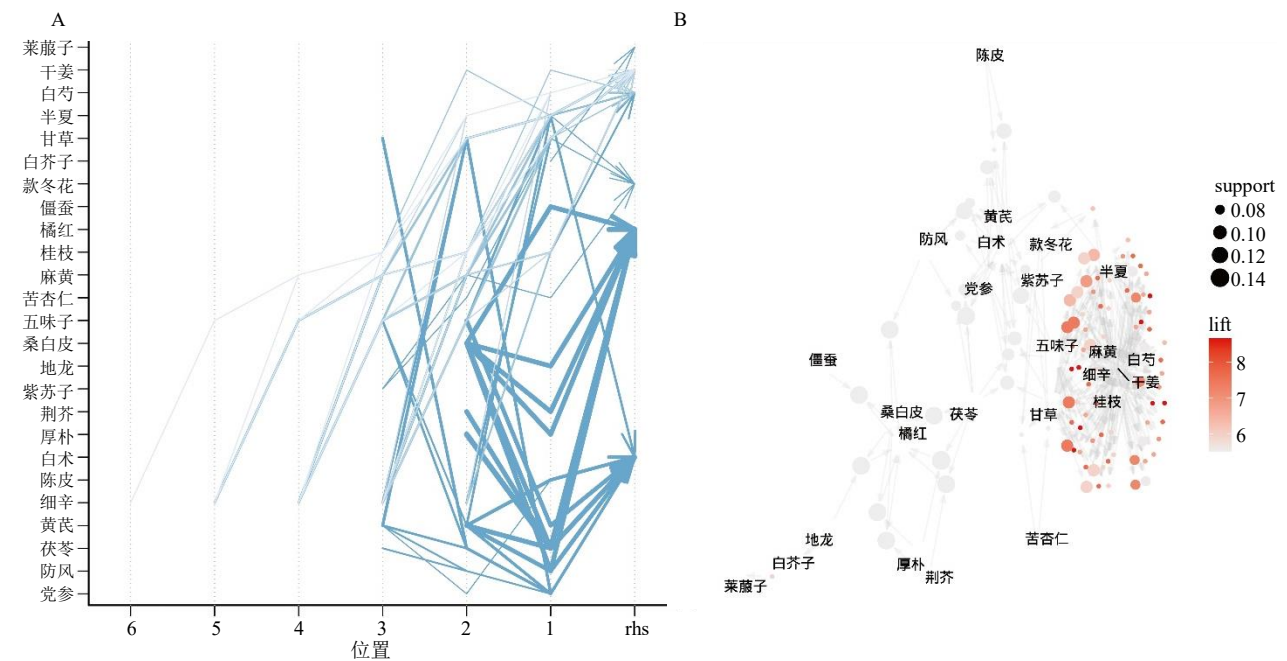


图 4 基于 Apriori 算法挖掘哮喘气道重塑的中药关联规则 (A) 及药物网络 (B)

Fig. 4 Apriori algorithm-driven TCM association rule mining (A) and herb network analysis (B) for asthma airway remodeling

表 2 基于 Apriori 算法挖掘的中药关联规则 (支持度排名前 20)

Table 2 Apriori algorithm-driven top 20 traditional Chinese medicine association rules by support					
序号	关联规则	支持度	置信度	覆盖度	提升度
1	茯苓, 厚朴=>橘红	0.14	1.00	0.14	5.50
2	茯苓, 黄芪=>白术	0.13	1.00	0.13	5.50
3	厚朴, 桑白皮=>橘红	0.13	1.00	0.13	5.50
4	荆芥, 桑白皮=>橘红	0.13	1.00	0.13	5.50
5	茯苓, 桑白皮=>橘红	0.13	1.00	0.13	5.50
6	地龙, 桑白皮=>橘红	0.13	1.00	0.13	5.50
7	僵蚕, 桑白皮=>橘红	0.13	1.00	0.13	5.50
8	防风, 桑白皮=>橘红	0.13	1.00	0.13	5.50
9	茯苓, 荆芥=>橘红	0.13	1.00	0.13	5.50
10	黄芪, 五味子=>白术	0.12	1.00	0.12	5.50
11	防风, 黄芪=>白术	0.12	1.00	0.12	5.50
12	陈皮, 黄芪=>白术	0.11	1.00	0.11	5.50
13	党参, 黄芪=>白术	0.10	1.00	0.10	5.50
14	党参, 甘草, 黄芪=>白术	0.10	1.00	0.10	5.50
15	党参, 茯苓, 甘草=>白术	0.10	1.00	0.10	5.50
16	甘草, 五味子, 细辛=>干姜	0.09	0.75	0.12	7.43
17	甘草, 麻黄, 五味子, 细辛=>干姜	0.09	0.75	0.12	7.43
18	半夏, 甘草, 五味子, 细辛=>干姜	0.09	0.75	0.12	7.43
19	半夏, 甘草, 麻黄, 五味子, 细辛=>干姜	0.09	0.75	0.12	7.43
20	半夏, 麻黄, 五味子, 细辛=>干姜	0.09	0.69	0.13	6.85

表 3 基于 Apriori 算法挖掘的冷哮喘中药关联规则 (支持度排名前 20)

Table 3 Apriori algorithm-driven top 20 cold asthma traditional Chinese medicine association rules by support					
序号	关联规则	支持度	置信度	覆盖度	提升度
1	麻黄	0.90	0.90	1.00	1.00
2	半夏	0.76	0.76	1.00	1.00
3	甘草	0.76	0.76	1.00	1.00
4	细辛	0.62	0.62	1.00	1.00
5	射干=>地龙	0.14	1.00	0.14	2.64
6	射干=>麻黄	0.14	1.00	0.14	1.12
7	厚朴=>半夏	0.14	0.80	0.17	1.05
8	厚朴=>苦杏仁	0.14	0.80	0.17	1.78
9	款冬花=>紫苏子	0.14	0.80	0.17	3.87
10	紫苏子=>款冬花	0.14	0.67	0.21	3.87
11	橘红=>防风	0.14	1.00	0.14	4.14
12	橘红=>细辛	0.14	1.00	0.14	1.61
13	桔梗=>射干	0.10	1.00	0.10	7.25
14	射干=>桔梗	0.10	0.75	0.14	7.25
15	桔梗=>地龙	0.10	1.00	0.10	2.64
16	桔梗=>苦杏仁	0.10	1.00	0.10	2.23
17	桔梗=>甘草	0.10	1.00	0.10	1.32
18	桔梗=>麻黄	0.10	1.00	0.10	1.12
19	桑白皮=>厚朴	0.10	1.00	0.10	5.80
20	厚朴=>桑白皮	0.10	0.60	0.17	5.80

表 4 基于 Apriori 算法挖掘的风哮证中药关联规则 (支持度排名前 20)

Table 4 Apriori algorithm-driven top 20 wind asthma traditional Chinese medicine association rules by support

序号	关联规则	支持度	置信度	覆盖度	提升度
1	麻黄	0.79	0.79	1.00	1.00
2	甘草	0.71	0.71	1.00	1.00
3	地龙	0.71	0.71	1.00	1.00
4	苦杏仁	0.71	0.71	1.00	1.00
5	紫苏叶=>僵蚕	0.07	1.00	0.07	1.75
6	紫苏叶=>防风	0.07	1.00	0.07	1.75
7	紫苏叶=>地龙	0.07	1.00	0.07	1.40
8	紫苏叶=>麻黄	0.07	1.00	0.07	1.27
9	紫苏叶=>当归	0.07	1.00	0.07	4.67
10	白芥子=>莱菔子	0.07	1.00	0.07	4.67
11	白芥子=>紫苏子	0.07	1.00	0.07	2.33
12	生姜=>桔梗	0.07	1.00	0.07	14.00
13	桔梗=>生姜	0.07	1.00	0.07	14.00
14	生姜=>五味子	0.07	1.00	0.07	3.50
15	生姜=>紫苏子	0.07	1.00	0.07	2.33
16	生姜=>橘红	0.07	1.00	0.07	2.33
17	生姜=>茯苓	0.07	1.00	0.07	2.33
18	生姜=>半夏	0.07	1.00	0.07	1.75
19	生地黄=>僵蚕	0.07	1.00	0.07	1.75
20	生地黄=>防风	0.07	1.00	0.07	1.75

表 5 基于 Apriori 算法挖掘的热哮证中药关联规则 (支持度排名前 20)

Table 5 Apriori algorithm-driven top 20 heat asthma traditional Chinese medicine association rules by support

序号	关联规则	支持度	置信度	覆盖度	提升度
1	甘草	0.89	0.89	1.00	1.00
2	苦杏仁	0.67	0.67	1.00	1.00
3	麻黄	0.61	0.61	1.00	1.00
4	半夏	0.61	0.61	1.00	1.00
5	栀子=>浙贝母	0.17	1.00	0.17	3.00
6	栀子=>甘草	0.17	1.00	0.17	1.13
7	茵陈=>苦参	0.11	1.00	0.11	9.00
8	茵陈=>浙贝母	0.11	1.00	0.11	3.00
9	茵陈=>栀子	0.11	1.00	0.11	6.00
10	木蝴蝶=>天花粉	0.11	1.00	0.11	9.00
11	黄连=>瓜蒌子	0.11	1.00	0.11	6.00
12	石菖蒲=>瓜蒌子	0.11	1.00	0.11	6.00
13	紫菀=>款冬花	0.11	1.00	0.11	3.60
14	紫菀=>紫苏子	0.11	1.00	0.11	3.00
15	苦参=>浙贝母	0.11	1.00	0.11	3.00
16	鱼腥草=>紫苏子	0.11	1.00	0.11	3.00
17	枇杷叶=>蝉蜕	0.11	1.00	0.11	2.00
18	枇杷叶=>苦杏仁	0.11	1.00	0.11	1.50
19	竹茹=>半夏	0.11	1.00	0.11	1.64
20	石膏=>甘草	0.11	1.00	0.11	1.13

表 6 基于 Apriori 算法挖掘的虚哮证中药关联规则 (支持度排名前 20)

Table 6 Apriori algorithm-driven top 20 deficiency asthma traditional Chinese medicine association rules by support

序号	关联规则	支持度	置信度	覆盖度	提升度
1	甘草	0.74	0.74	1.00	1.00
2	太子参=>黄芪	0.12	1.00	0.12	2.13
3	莱菔子=>白芥子	0.12	1.00	0.12	6.80
4	白芥子=>莱菔子	0.12	0.80	0.15	6.80
5	莱菔子=>紫苏子	0.12	1.00	0.12	5.67
6	紫苏子=>莱菔子	0.12	0.67	0.18	5.67
7	天花粉=>北沙参	0.09	1.00	0.09	6.80
8	天花粉=>麦冬	0.09	1.00	0.09	5.67
9	天花粉=>五味子	0.09	1.00	0.09	2.00
10	桑叶=>北沙参	0.09	1.00	0.09	6.80
11	枸杞子=>山茱萸	0.09	0.75	0.12	5.10
12	枸杞子=>山药	0.09	0.75	0.12	3.19
13	玉竹=>北沙参	0.09	1.00	0.09	6.80
14	玉竹=>防风	0.09	1.00	0.09	2.27
15	太子参=>茯苓	0.09	0.75	0.12	1.82
16	太子参=>防风	0.09	0.75	0.12	1.70
17	太子参=>白术	0.09	0.75	0.12	1.70
18	太子参=>五味子	0.09	0.75	0.12	1.50
19	太子参=>甘草	0.09	0.75	0.12	1.02
20	淫羊藿=>黄芪	0.09	1.00	0.09	2.13

表 7 基于 Apriori 算法挖掘的瘀哮证中药关联规则 (支持度排名前 20)

Table 7 Apriori algorithm-driven top 20 blood stasis asthma traditional Chinese medicine association rules by support

序号	关联规则	支持度	置信度	覆盖度	提升度
1	地龙	0.75	0.75	1.00	1.00
2	半夏	0.75	0.75	1.00	1.00
3	陈皮=>丹参	0.25	1.00	0.25	4.00
4	丹参=>陈皮	0.25	1.00	0.25	4.00
5	陈皮=>当归	0.25	1.00	0.25	4.00
6	当归=>陈皮	0.25	1.00	0.25	4.00
7	陈皮=>熟地黄	0.25	1.00	0.25	4.00
8	丹参=>当归	0.25	1.00	0.25	4.00
9	丹参=>熟地黄	0.25	1.00	0.25	4.00
10	丹参=>白芍	0.25	1.00	0.25	2.00
11	丹参=>地龙	0.25	1.00	0.25	1.33
12	丹参=>射干	0.25	1.00	0.25	4.00
13	熟地黄=>当归	0.25	1.00	0.25	4.00
14	熟地黄=>白芍	0.25	1.00	0.25	2.00
15	熟地黄=>地龙	0.25	1.00	0.25	1.33
16	当归=>射干	0.25	1.00	0.25	4.00
17	当归=>白芍	0.25	1.00	0.25	2.00
18	当归=>地龙	0.25	1.00	0.25	1.33
19	红参=>诃子	0.25	1.00	0.25	4.00
20	紫河车=>诃子	0.25	1.00	0.25	4.00

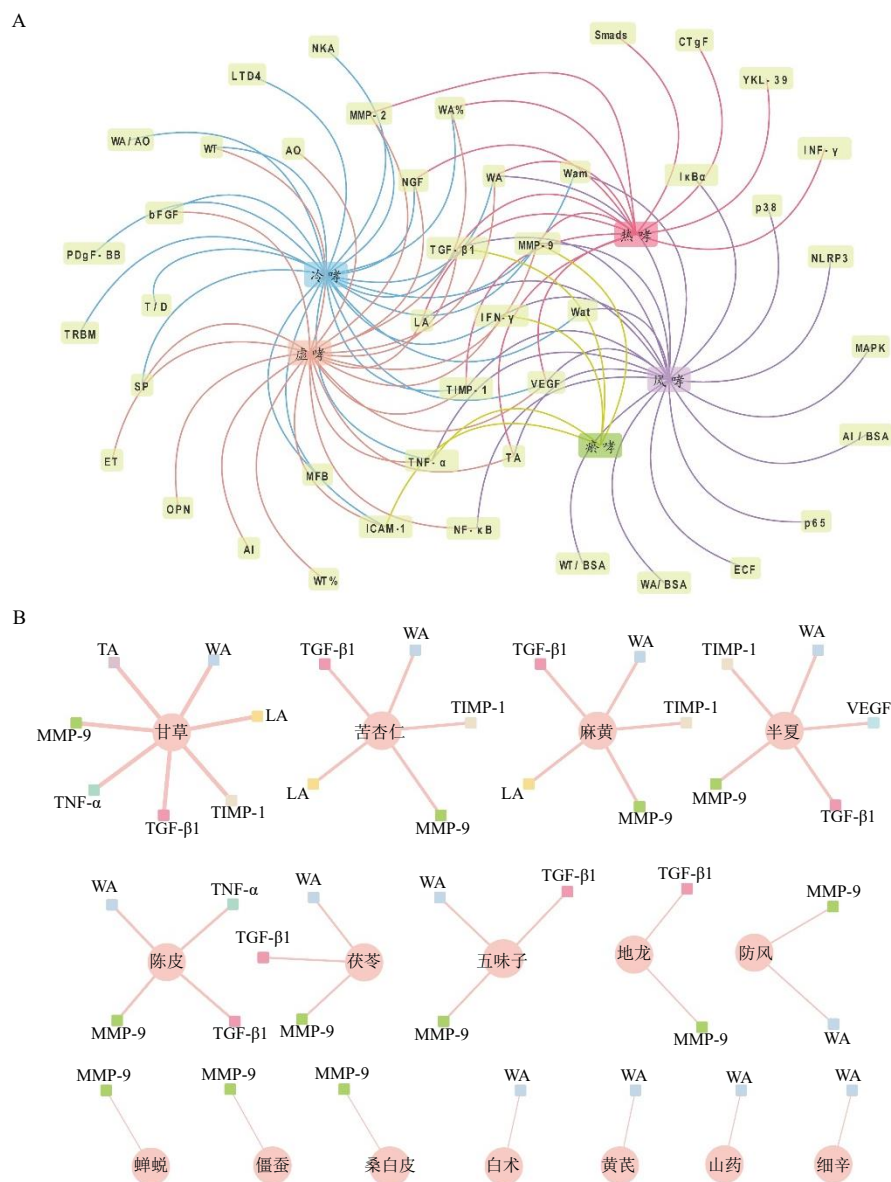


图 5 证候-重塑指标关联网络 (A) 及中药-重塑指标复杂网络 (B)

Fig. 5 Syndrome-remodeling indicator association network (A) and complex network of traditional Chinese medicine-remodeling indicator (B)

息 (pointwise mutual information, PMI) 值, 客观衡量二者之间的相关性。结果提示相关性最大的为白术与 WA, 这与复杂网络挖掘的结果一致; 并且半夏、陈皮、甘草与 MMP-9 的同现频次 ≥ 10 次, 见表 8。此外, Apriori 算法提示 TGF- $\beta 1 \Rightarrow$ MMP-9 关联项支持度最高, 另外气道平滑肌面积 (walled airway muscle area, Wam) $\Rightarrow$ 气道总管壁面积 (total wall area of airway, Wat)、气道管腔 (arway lmen, Ai) $\Rightarrow$ 气道总横截面积 (coss-sectional aea, AO) 关联项的提升度亦非常显著, 见表 9。

2.1.4 基于高频中药层次聚类挖掘各证候表型的

核心中药表型特征 利用机器学习算法推选出符合各证候表型特征的核心中药组方。结果显示,冷哮的核心中药组方为射干、干姜、细辛、桂枝;风哮的核心中药组方为莱菔子、紫苏子、僵蚕、橘红、防风、地龙、荆芥、半夏、麻黄、陈皮、茯苓、五味子;热哮的核心中药组方为桑白皮、蝉蜕、厚朴、苦杏仁、款冬花、黄芩、浙贝母、白果、白前;虚哮的核心中药组方为补骨脂、甘草、麦冬、山药、党参、黄芪、白术;瘀哮的核心中药组方为当归、熟地黄、牡丹皮、丹参、大枣、桃仁、红参、川芎、白芍、北沙参,见图 6-A。

表 8 基于点式互信息法挖掘的中药-气道重塑指标关联规律

Table 8 Association rules of traditional Chinese medicine and airway remodeling indicators mined based on PMI				
序号	中药	气道重塑指标	同现频次	PMI 值
1	白术	WA	6.00	2.56
2	半夏	VEGF	5.00	1.30
3	半夏	WA	10.00	1.30
4	半夏	MMP-9	11.00	1.21
5	半夏	TIMP-1	5.00	1.04
6	蝉蜕	MMP-9	6.00	1.18
7	陈皮	MMP-9	10.00	1.47
8	陈皮	WA	8.00	1.40
9	陈皮	TGF-β1	8.00	1.18
10	地龙	MMP-9	7.00	1.29
11	防风	WA	6.00	1.25
12	茯苓	WA	8.00	1.86
13	茯苓	MMP-9	8.00	1.57
14	茯苓	TGF-β1	5.00	0.98
15	甘草	TA	6.00	1.64
16	甘草	LA	7.00	1.64
17	甘草	TIMP-1	7.00	1.15
18	甘草	WA	11.00	1.13
19	甘草	MMP-9	13.00	1.12
20	甘草	TGF-β1	12.00	1.04

表 9 基于 Apriori 算法挖掘的气道重塑指标关联规律 (支持度排名前 20)

Table 9 Apriori algorithm-driven top 20 airway remodeling indicator association rules by support						
序号	关联规则	支持度	置信度	覆盖度	提升度	频次
1	TGF-β1=>MMP-9	0.14	0.56	0.25	2.08	10
2	MMP-9=>TGF-β1	0.14	0.53	0.27	2.08	10
3	LA=>WA	0.10	1.00	0.10	4.44	7
4	TIMP-1=>MMP-9	0.10	0.70	0.14	2.62	7
5	TA=>LA	0.08	1.00	0.08	10.14	6
6	LA=>TA	0.08	0.86	0.10	10.14	6
7	TA=>WA	0.08	1.00	0.08	4.44	6
8	LA, TA=>WA	0.08	1.00	0.08	4.44	6
9	TA, WA=>LA	0.08	1.00	0.08	10.14	6
10	LA, WA=>TA	0.08	0.86	0.10	10.14	6
11	MMP-2=>TIMP-1	0.06	0.67	0.08	4.73	4
12	TGF-β1, TNF-α=>MMP-9	0.06	0.80	0.07	2.99	4
13	MMP-9, TNF-α=>TGF-β1	0.06	0.80	0.07	3.16	4
14	bFGF=>VEGF	0.04	1.00	0.04	8.88	3
15	WA%=>WA	0.04	0.75	0.06	3.33	3
16	AO=>AI	0.04	1.00	0.04	23.67	3
17	AI=>AO	0.04	1.00	0.04	23.67	3
18	MMP-2=>MMP-9	0.04	0.50	0.08	1.87	3
19	Wat=>Wam	0.03	1.00	0.03	35.50	2
20	Wam=>Wat	0.03	1.00	0.03	35.50	2

2.2 基于“表型-证候-中药”关联网络探索气道重塑不同证候表型下的中药表型药理作用机制

冷哮组方作用于气道重塑表型的有 145 个靶点;风哮组方作用于气道重塑表型的有 68 个靶点;热哮组方作用于气道重塑组方的有 252 个靶点;虚哮组方作用于气道重塑组方的有 52 个靶点;瘀哮组方作用于气道重塑表型的有 31 个靶点,见图 6-B。MCL 集群分析挖掘出各证前 3 个气道重塑关键功能基因簇,度值最高的关键靶点分别是冷哮-C-C 基序趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)、风哮-白细胞介素 17A (interleukin 17A, IL17A)、热哮-连环蛋白 β1 (catenin beta 1, CTNNB1)、虚哮-集落刺激因子 2 (colony stimulating factor 2, CSF2) 及瘀哮-骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2), 见图 7。各关键靶点均连接多个哮喘气道重塑相关指标, 见图 8。

为进一步表征冷哮-CCR2、风哮-IL17A、热哮-CTNNB1、虚哮-CSF2 及瘀哮-BMP2 在气道重塑中的重要程度,借助气道上皮样本 (GSE4302)、鼻拭子样本 (GSE41862)、痰液样本 (GSE41863) 的转录组数据,构建多因素回归模型,发现气道上皮中 CTNNB1、鼻拭子样本中 CCR2、痰液样本中 CCR2 对气道重塑的贡献程度最大(图 9-A),且 CTNNB1、CCR2 在气道上皮和鼻黏膜样本中诊断价值最高(图 9-B)。除此之外,在哮喘气道重塑患者鼻黏膜和痰液中,CCR2 与 CSF2 的表达量呈显著正相关 ($P<0.001$);在痰液样本中,CSF2 与 IL17A、BMP2 的表达量呈显著正相关 ($P<0.01$), 见图 9-C。

过表征分析提示,冷哮组方可能是作用于趋化因子信号通路和内质网中的蛋白质加工信号通路,参与稳态失衡及内质网应激的重塑环节,发挥抑制内质网应激和维持细胞稳态的药理作用干预气道重塑的进展;风哮组方可能是作用于钙信号通路,参与钙离子启动的气道平滑肌收缩的重塑环节,发挥调节钙通道和缓解平滑肌痉挛的作用;热哮组方可能是作用于 Janus 激酶信号转导和转录激活蛋白 (Janus tyrosine kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 信号通路和 Th17 细胞分化通路,参与免疫-炎症环境失衡的重塑环节,发挥调节免疫和抗炎的作用;虚哮组方可能是作用于磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt) 信号通路,参

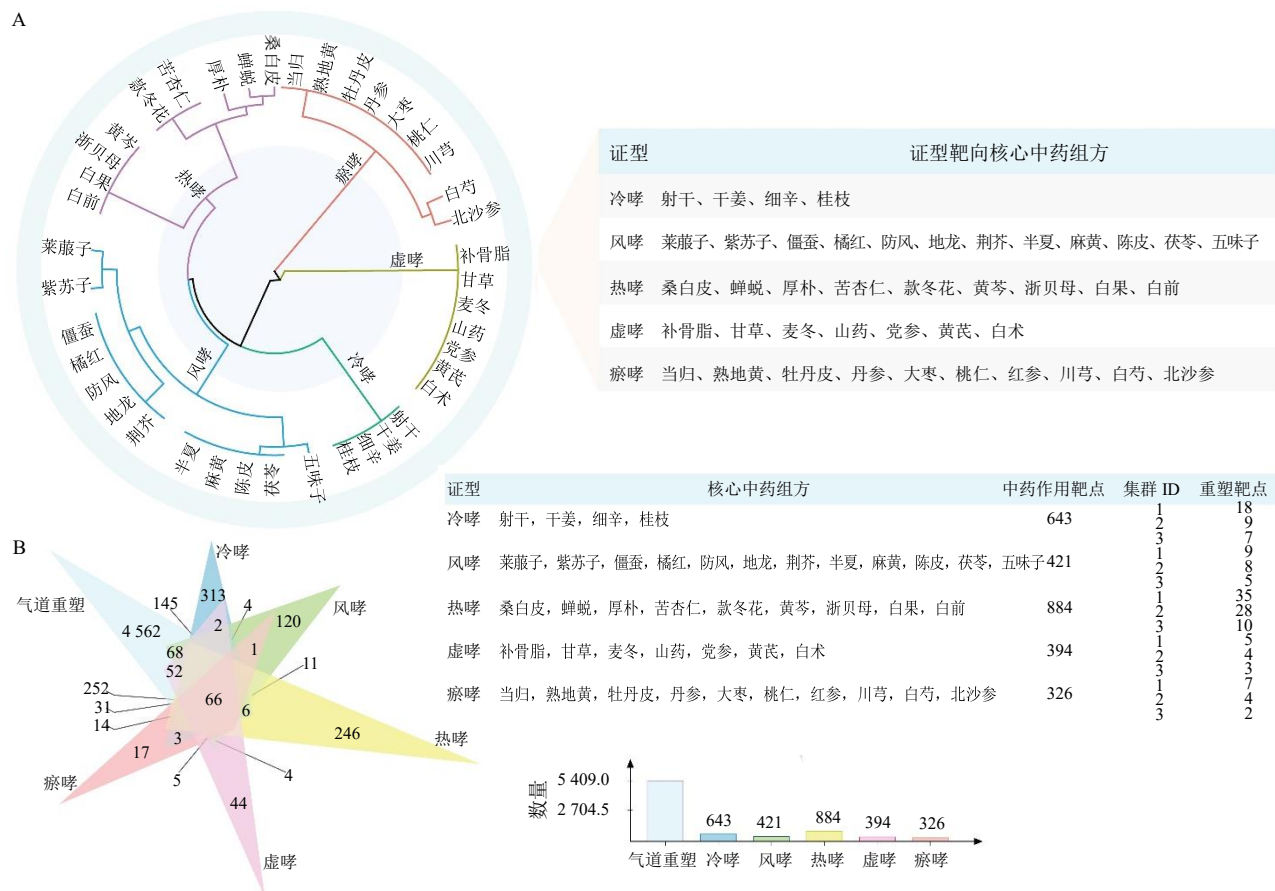


图 6 不同证候表型核心中药组方 (A) 及气道重塑靶点信息 (B)

Fig. 6 Core formulations of traditional Chinese medicine for different syndrome phenotypes (A) and information of airway remodeling targets (B)

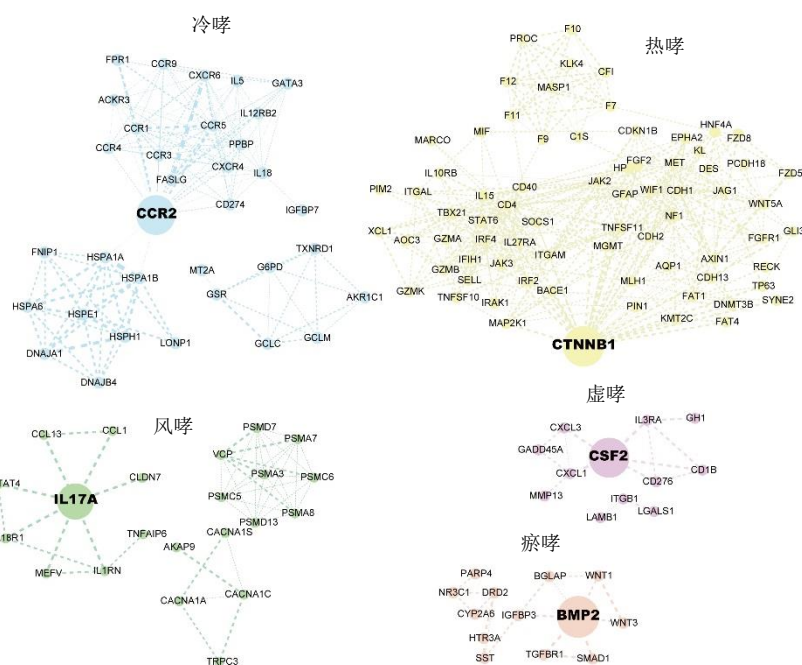


图 7 不同证候表型组方的关键功能基因簇

Fig. 7 Key functional gene clusters in formulations for different syndrome phenotypes

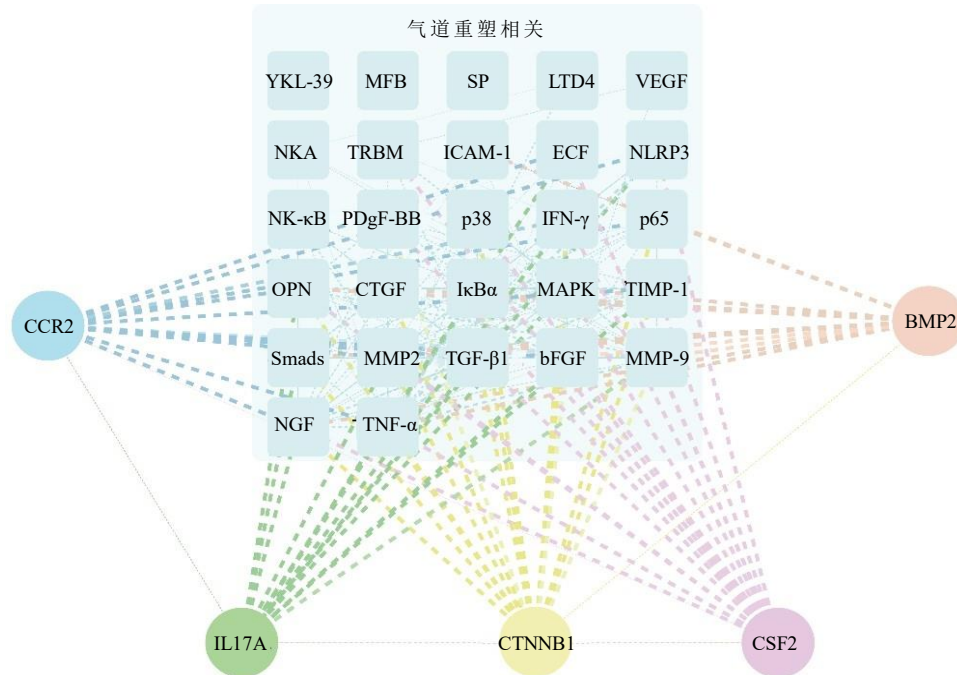
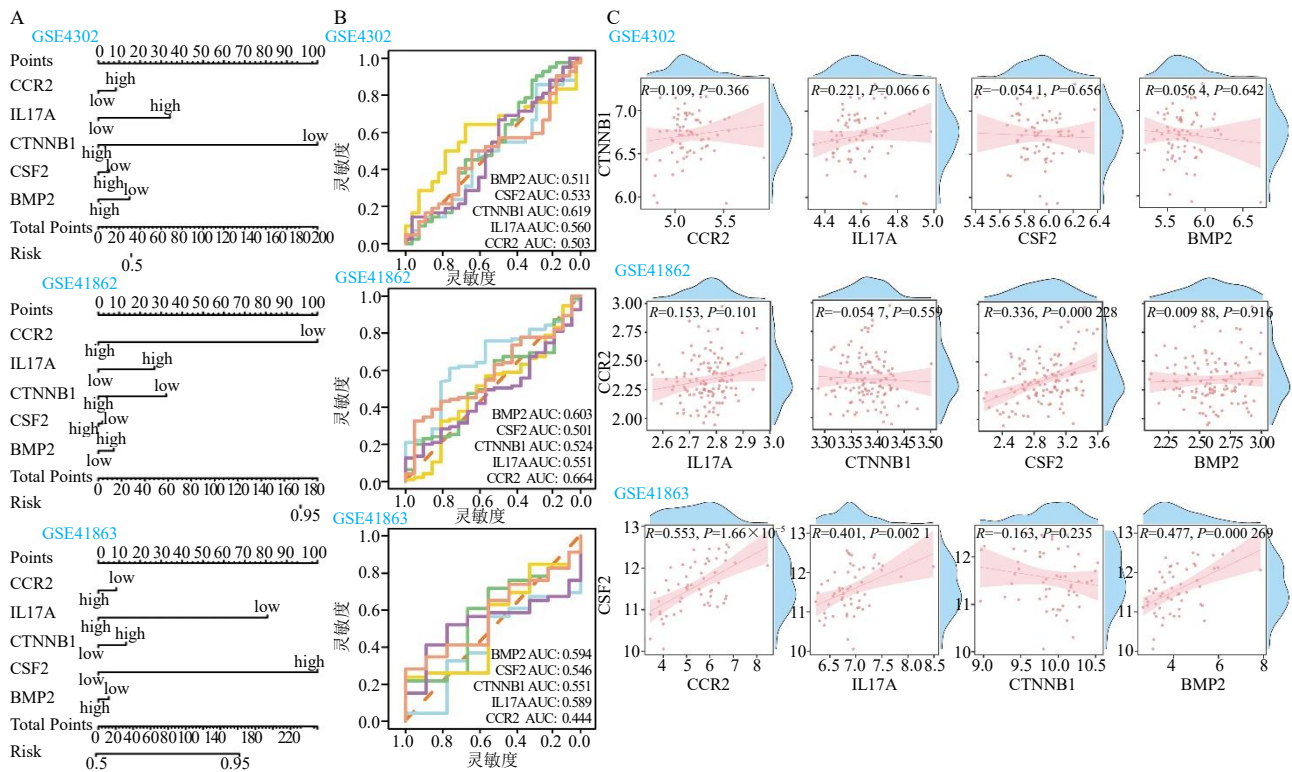


图 8 不同证候表型关键靶点与气道重塑相关基因关联网络

Fig. 8 Association network of key targets in different syndrome phenotypes and airway remodeling-related genes



A-关键靶点在不同数据集样本中的诺莫图; B-关键靶点在不同数据集样本的 ROC 图; C-关键靶点在不同数据集样本中的相关性散点图。

A-nomogram of key targets in samples from different datasets; B-ROC curves of key targets in samples from different datasets; C-correlation scatter plots of key targets in samples from different datasets.

图 9 不同证候表型关键靶点在气道重塑的价值表征

Fig. 9 Value representation of key targets in airway remodeling for different syndrome phenotypes

与增殖分化和免疫紊乱的病理环节，发挥抑制增殖侵袭和调节免疫应答的作用；瘀哮组方可能是作用

于 TGF- β 信号通路，参与上皮间充质转化的的重塑环节，发挥缓解气道纤维化的药理作用，见图 10。

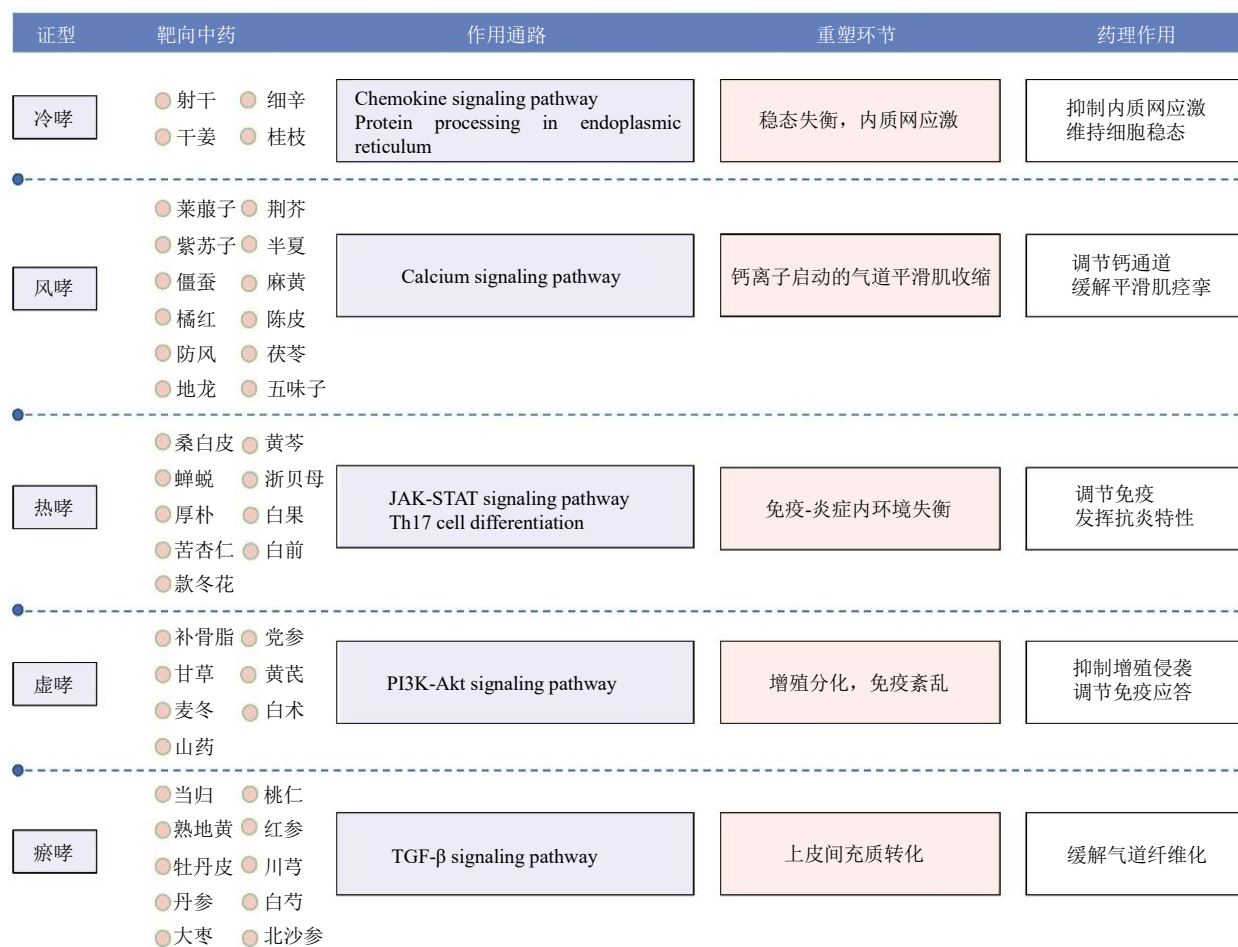


图 10 哮喘不同证候表型核心中药组方干预气道重塑病理环节的潜在机制

Fig. 10 Potential mechanisms of core traditional Chinese medicine formulations for different syndrome phenotypes of asthma in intervention of airway remodeling pathological processes

3 讨论

哮喘与气道重塑表型密切相关，气道重塑直接影响哮喘患者的临床表现和肺功能，是决定哮喘临床病理进程和治疗效果的重要因素。中医药表型组学聚焦于中医证候来认识疾病表型的内在调控机制或规律，又通过中药药物表型配伍用药，发挥多靶点药理机制。哮喘不同炎症表型的气道重塑机制及与证候的研究已有报道^[9]，但尚缺乏针对气道重塑表型与证候表型的研究。故此，本研究从“表型-证候-中药”关联网络的角度初次探索了哮喘气道重塑在不同证候表型下的中药药物表型组学特征、中药与气道重塑表型指标的关联模式，以及各证候核心中药组方干预气道重塑表型的潜在功能基因和药理作用机制，以期借助中医表型组学桥梁链接传统医学证候理论及现代医学表型体系。

3.1 证候表型-中药药物表型关联规律

证候乃中医特色复合表型，反映着疾病外在表现和内在本质。哮喘分为冷哮、风哮、热哮、虚哮、瘀哮 5 大证候表型^[10]，不同证候表型具有不同的临床表现及舌脉特征，同时也关联着不同的中药药物表型组学特征。冷哮者因寒诱发，素体阳虚，痰从寒化，喘促胸闷，咳嗽气短，痰多色白，伴恶寒发热等肺卫表症。中药表型以散寒解表化痰功效为主，关联规则突显出小青龙汤的药物配伍；高频用药如麻黄宣肺散寒平喘，半夏消痰破饮，细辛温肺化饮，五味子敛肺止咳以防耗散；内在核心组方包括射干、干姜、细辛、桂枝 4 味药。干姜合细辛、射干伍麻黄共助解表蠲饮，桂枝伍麻黄发汗解表，温阳以化内饮，诸药协同以平“喉中水鸡声”^[11]。

风哮者因风袭人，肺失肃降，风痰交搏，气道

挛急，声如拽锯，咳嗽气短，咯痰黏腻难出，伴口鼻咽痒等风客肺系之症。中药表型以祛风涤痰解痉功效为主，高频用药如麻黄解表平喘，地龙通络止痉，苦杏仁功专降气止咳，防风专截风行周身；此外，紫苏叶⇒僵蚕、紫苏叶⇒防风的配伍用药是风哮治疗的关键组合。外风攻袭，当祛风解表，防风乃风家圣药，紫苏叶又为发生之物，辛温能散，气薄能通，味薄发泄，泄风化邪，最为敏捷，又兼宽中气、化痰气，最适风痰阻肺症^[12]；风邪久则伤血入络，宜用虫药僵蚕搜风通络，一则祛风外出，二则温燥痰湿、松透病邪。观风哮内在核心组方，遵祛风解表化痰之法，祛风药如防风、僵蚕、地龙，解表药如麻黄、荆芥，化痰药如莱菔子、紫苏子、橘红、半夏、茯苓、陈皮；既有辛散之品，又有“降气之子”，再合虫药走窜疏通，3 种功效表型配伍，正切合风盛痰阻、气道挛急之风哮病机。

热哮者热邪诱发，素体阳盛，痰从热化，痰壅气升，痰鸣如吼，气粗息涌，咳呛阵作，痰黄黏稠厚，伴烦热燥渴等热扰胸膈之症^[13]。中药表型以清肺泄热化痰功效为主，高频用药如麻黄宣肺定喘，苦杏仁、半夏化痰降逆，蝉蜕疏风散热，甘草和中；此外，栀子⇒浙贝母、栀子⇒甘草的配伍用药亦是热哮治疗的关键组合。痰热内积，熏灼肺胃，引动宿痰，痰热蕴肺，壅阻气道，肺失清肃，故而清泄肺热佐以顺气化痰。栀子味苦气寒，功专除烦泻火，长于清泻胸中邪热、解热毒、散郁结；浙贝母亦苦寒之品，功专清痰火、泻肺气；甘草味甘，得中和之性，药中良相，能解火热毒气又兼和合药性之用，随气药入气，随血药入血，无往不可。观热哮核心组方，遵清热泻肺化痰之法，颇有“定喘汤”之意，但化痰清热之力更甚；桑白皮泻肺平喘，蝉蜕散热解痉，黄芩清热化痰，三者合用消内蕴之痰热而除致病之本，厚朴、苦杏仁、款冬花、浙贝母、白前降气化痰止咳，白果敛肺祛痰定喘；诸药配伍，使痰热清，肺气降，咳喘自除。

虚哮者反复频发，正气必虚，肺脾肾功能失调，伏痰益固，阴阳气衰，痰鸣气喘，短气息促，动则尤甚，痰多色白，伴畏寒肢冷或颧红烦热等阴阳两虚之症。中药表型以益气养阴固本功效为主，高频用药如甘草补中益气，黄芪益气固表，白术健脾补肺。此外，太子参⇒黄芪的配伍用药亦是虚哮治疗的关键组合。脾虚气弱，健运无权，积湿生痰，生化无力，累及他脏，既无助肺气，亦无充肾气。太

子参补脾肺元气，生津润肺，又有养阴之功，合黄芪升提气机、补气固表。观虚哮核心组方，遵补肺脾肾气之法，补骨脂温肾助阳纳气，黄芪、白术补肺固卫，山药、党参健脾益气，麦冬滋养肺阴，甘草补中兼调和诸药。阴阳俱补，肺脾肾兼调，摄纳有力，气畅无阻，痰湿运化得当，喘鸣自停。

瘀哮者久病入络，肺虚不能贯心窍而朝百脉以辅心行血，加之痰滞气阻，血运不利，痰瘀互结，瘀血乘肺，咳逆喘促，唇甲青紫，面色黧黑，伴舌质紫暗、脉涩不畅等瘀阻之象。中药表型以活血祛瘀化痰功效为主。高频用药如白芍通顺血脉、除血痹、破坚积，半夏燥湿化痰，地龙攻逐瘀滞。此外，陈皮⇒丹参、陈皮⇒当归、陈皮⇒熟地黄、丹参⇒当归、丹参⇒熟地黄的配伍用药亦是瘀哮治疗的关键组合。陈皮虽无化瘀之力但为气药，舒畅气机、防血积留，又行散瘀血沉痾，同时兼具消痰止嗽之功；陈皮伍丹参、当归，气行则血行，更助行气活血化痰之力。观瘀哮核心组方，遵活血化痰养阴之法，川芎“血中之气药”，佐归、芍行导而活血，牡丹皮、丹参通血脉泻伏火，桃仁苦以泄滞血、甘以生新血，熟地黄、红参、北沙参、大枣补养阴血，滋养血脉。配伍得当，气血兼顾，活中寓养，活血不耗血，瘀去不伤正，理气不伤阴，活血化痰使百脉通畅，哮自平息。

3.2 中药药物表型-气道重塑表型相关指标的关联规律

中药治疗气道重塑具有确切作用，体现在改善重塑表型相关指标。多种机器学习算法突出甘草、苦杏仁、麻黄、半夏、陈皮与 TGF- β 1、MMP-9、WA 关联密切。TGF- β 1 是气道重塑的关键介质，可促进成纤维细胞增生和细胞外基质沉积，从而导致气道上皮纤维化和胶原沉积^[14]。MMP-9 是细胞外基质沉积裂解组分中的主要酶，参与细胞外基质沉积的降解，对气道重塑表型形成至关重要^[15]。WA 是气道重塑的 CT 定量指标，哮喘患者通常伴随着气道管壁面积、气道总面积等的增加^[16]。研究表明，甘草的重要活性成分甘草酸通过抑制 TGF- β 1 表达，干预胶原代谢，发挥抗纤维化的药效^[17-19]；甘草次酸则显著降低 M2 巨噬细胞促血管生成分子 MMP-9、VEGF 的表达^[20]。半夏对 TGF- β 1 诱导的成纤维细胞胶原沉积含量、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原蛋白 (collagen type I, COL1) 蛋白表达有显著抑制作用^[18]。苦杏仁

昔通过调控 TGF- β 1/Smad 通路抑制上皮间充质转化,抑制 I、II 型胶原表达,缓解小鼠气道重塑,减轻纤维化^[21-22]。麻黄多糖抑制肺组织 TGF- β 1 和 MMP-9 的表达,减轻气道重塑和炎症进程^[23]。陈皮的关键活性成分川陈皮素同时抑制 MMP-9 的表达及 TGF- β 1 诱导的气道上皮间充质转化^[24]。此外, TGF- β 1 刺激 MMP-9 的释放,二者在哮喘气道重塑进程中发挥协同作用^[25]。综上,抑制 TGF- β 1 信号转导及 MMP-9 表达能够缓解气道纤维化改变和胶原沉积,缓解气道平滑肌增厚等病理过程造成的炎症反应和气道重塑。

3.3 哮喘气道重塑不同证候表型下的中药药物表型组学机制

中药药物表型组学是中医药表型组学的重要研究领域。明确整体观和辨证论治指导下的核心组方配伍原理和分子机制,为临床运用价值提供网络化分析是中医药表型组学的意义所在。不同证候表型的内在核心组方分别鉴定出冷哮-CCR2、风哮-IL17A、热哮-CTNNB1、虚哮-CSF2 及瘀哮-BMP2 为关键靶点。CCR2 来源于冷哮核心组方桂枝,桂枝主治风寒表证,具有发表解肌散寒功效及抗炎药理作用^[26]。CCR2 是关键的炎症调节因子,能够募集单核细胞和巨噬细胞到炎症结构域^[27],而后转化为巨噬细胞和嗜酸性粒细胞,导致冷哮患者慢性炎症和气道超反应性^[28]。桂枝可能通过靶向 CCR2 发挥抗炎作用,减轻炎症介质释放引起的持续性气道炎症,缓解气道重塑。IL17A 是风哮核心组方蝉蜕的潜在药理靶点,蝉蜕具有显著的祛风解痉平喘功效,能够缓解风盛挛急、风势不解触发的气道高反应性和气道重塑^[29-30]。IL17A 是与 Th17 细胞相关的经典细胞因子,激活哮喘患者气道成纤维细胞、平滑肌细胞、上皮细胞分泌促纤维化因子参与气道重塑^[31]。蝉蜕可能通过靶向 IL17A 减轻风哮证的气道高反应表现和系列纤维化重塑因子的激活,发挥抗重塑作用。CTNNB1 是热哮核心组方白果的潜在药理靶点。白果敛肺定喘、化痰止咳,是热哮经典方定喘汤的组成药物,具有抗菌、祛痰、解痉的药理功效。CTNNB1 信号传导的异常激活在气道重塑中起关键作用,包括细胞增殖、分化、组织修复和 TGF- β 1 诱导的细胞外基质产生^[32-33]。白果可能通过靶向 CTNNB1 发挥抑制上皮分泌细胞增殖,减轻痰液生成和黏痰滞留导致的炎症-黏液微环境,缓解热哮气道重塑。CSF2 是虚哮核心组方党参的潜在药

理靶点。党参益气扶正,有助于提高机体免疫。当机体免疫屏障受损时容易出现气道的持续性的炎症反应,加剧肺部感染和气道炎症风险^[34]。CSF2 是调节全身性中性粒细胞生成的重要因子,其表达的增加会加剧 Th2 型炎症、上皮重塑和气道阻力^[35];党参可能通过靶向 CSF2 提升中性粒细胞的免疫功能,巩固气道免疫防线,防止气道炎症和上皮重塑发生。BMP2 是瘀哮牡丹皮的潜在药理靶点。牡丹皮活血化瘀力甚,瘀化而气道畅,瘀结则血管增生、基质沉积,气流阻塞。BMP2 是 TGF- β 超家族的成员,通过刺激成骨细胞和破骨细胞来调节组织重塑^[36]。牡丹皮可能通过靶向 BMP2 化瘀,缓解气道血管增生相关的气道重建。上述关键靶点与气道重塑指标密切关联,在气道重塑患者的气道上皮、鼻黏膜、痰液中均有表达,部分靶点对哮喘患者气道重塑表型具有较佳的诊断价值。

此外,冷哮的核心中药组方关键功能基因簇可能作用于趋化因子信号通路和内质网中的蛋白质加工信号通路,参与稳态失衡及内质网应激等病理环节;内质网应激促进气道黏液高分泌状态^[37],而黏液高分泌是气道重塑的典型病理特征,也是影响哮喘病情和预后的独立危险因素^[38];冷哮表型对应的外寒内饮证、痰浊阻肺证均具有气道黏液高分泌的特征。风哮的核心中药组方关键功能基因簇可能作用于钙信号通路,参与钙离子启动的气道平滑肌收缩等病理环节;钙离子是气道平滑肌功能的关键调节因子,钙离子通量增加刺激气道平滑肌增殖、肥大和收缩,促进气道高反应性和气道重塑^[39-40];风哮表型的病机特征为风痰交阻,气道收缩剧烈,具有明显的气道高反应性和气道重塑导致的气流阻塞表现。热哮的核心中药组方可能是作用于 JAK-STAT 信号通路和 Th17 细胞分化通路,参与免疫-炎症环境失衡等病理环节;JAK-STAT 是受细胞因子调控的主要信号通路,对于启动先天免疫、协调适应性免疫机制以及限制炎症和免疫反应至关重要^[41];Th17 细胞活化增强哮喘期间炎症状态下的免疫高反应性^[42],并且分泌 IL-17 刺激气道上皮和成纤维细胞中的中性粒细胞趋化因子的产生和释放,募集中性粒细胞浸润气道,进而分泌更高水平的 TGF- β 、MMP-9 以促进气道重塑^[43]。热哮表型患者的血清中性粒细胞明显升高,呈现出更严重的免疫-炎症失衡^[44-45]。虚哮的核心中药组方可能是作用于 PI3K-Akt 信号通路,参与增殖分化和免疫紊乱

等病理环节；已有证据表明 PI3K-Akt 信号通路参与气道平滑肌增殖、细胞外基质沉积促进气道重塑进程^[46-47]；虚哮者病程长，具有更持久的增殖分化和免疫紊乱，也通常具有更严重的气道重塑表型和肺功能下降^[48]。痰哮的核心中药组方可能是作用于 TGF- β 信号通路，参与上皮间充质转化的的重塑环节，发挥缓解气道纤维化的药理作用；TGF- β 促进成纤维细胞增殖分化从而诱导上皮间充质转化，还通过影响细胞外基质降解促进纤维化的形成，是气道重塑的经典信号转导途径^[49]；痰哮者瘀血阻滞，影响气道黏膜屏障的正常功能，瘀阻气机又影响气流和津液通畅，导致黏液储留、痰瘀交结，引起血管增生、胶原沉积和组织重塑；TGF- β 1 促进气道管壁增厚，气道狭窄而血行不畅又进一步加重瘀阻血脉。

综上所述，不同哮喘证候表型具有不同干预气道重塑的中药药物表型特征及机制。通过中医药表型组学系统分析，哮喘气道重塑不同证候表型的中药药物表型各有特征，其中冷哮中 CCR2、风哮中 IL17A、热哮中 CTNNB1、虚哮中 CSF2 及痰哮中 BMP2 是气道重塑的潜在预测标志物，且气道上皮中 CTNNB1、鼻拭子中 CCR2、痰液中 CCR2 对哮喘气道重塑贡献最大，其发挥的药理机制主要涉及抑制内质网应激、抗炎、调节免疫、抗增殖和抗纤维化等方面。借助哮喘气道重塑的疾病表型相关指标-冷哮、风哮、热哮、虚哮、痰哮的证候表型-中药药物表型的关联网络，串联分析各自的中药表型特征及作用机制，有助于为不同哮喘证候表型的临床用药提供参考，加深从中医证候角度对气道重塑的理解，亦是基于中医药表型组学多维认识现代疾病表型的有益探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

- [1] Varricchi G, Brightling C E, Grainge C, *et al.* Airway remodelling in asthma and the epithelium: On the edge of a new era [J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(4): 2301619.
- [2] Huang K W, Yang T, Xu J Y, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: A national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [3] Hough K P, Curtiss M L, Blain T J, *et al.* Airway remodeling in asthma [J]. *Front Med*, 2020, 7: 191.
- [4] 何权瀛. 支气管哮喘临床诊治：现状与未来 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1): 1-4.
- [5] 王伟, 马丽华, 鞠上. 投杯汤治疗支气管哮喘疗效及对患者气道重塑和气道炎症的影响 [J]. 陕西中医, 2023, 44(8): 1047-1051.
- [6] 苏南婴, 温晓琳, 孙恒聪, 等. 金沸止咳汤治疗咳嗽变异性哮喘的效果及对气道重塑、血清炎症因子水平的影响 [J]. 四川中医, 2022, 40(10): 91-94.
- [7] 柳心. 支气管哮喘气道重塑的中医病机理论初探 [J]. 江西中医药, 2022, 53(2): 20-22.
- [8] 左玲, 陈建新. 中医表型组学的数据特征与研究方法展望 [J]. 生物医学转化, 2022, 3(3): 64-68.
- [9] 王婷, 叶贝, 蔡贝贝, 等. 失巢凋亡调控重症哮喘患者不同炎症表型的气道重塑机制及其潜在靶向中药化合物的预测 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 203-215.
- [10] 中国中西医结合学会呼吸病专业委员会. 支气管哮喘中西医结合诊疗中国专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(1): 12-20.
- [11] 杜廷钰, 孟泳. 小青龙汤及其类方治疗支气管哮喘研究进展 [J]. 中医学报, 2024, 39(3): 570-576.
- [12] 王强, 杨继, 张垚. 孙增涛教授辨治支气管哮喘经验总结 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 341-343.
- [13] 中华中医药学会肺系病专业委员会, 中国民族医药学会肺病分会. 支气管哮喘中医证候诊断标准 (2016 版) [J]. 中医杂志, 2016, 57(22): 1978-1980.
- [14] 姜春艳, 李敏, 李丽, 等. 哮喘小鼠肺组织 Smad2 和 Smad7 及转化生长因子- β 1 蛋白表达与气道重塑的关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(4): 336-341.
- [15] 任苓苓, 张丽娟, 王令敏, 等. 宣肺解痉方治疗支气管哮喘疗效及对血清 TGF- β 1、MMP-9、VEGF 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(2): 192-197.
- [16] 苏宏超, 赵灿, 孙晓婷. 苦辛通降助肺法治疗咳嗽变异性哮喘的效果及对气道重塑指标、血清 IL-13 及 EOS 水平的影响 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(18): 3106-3108.
- [17] Guo X X, Yang W N, Dong B S, *et al.* Glycyrrhetic acid-induced miR-663a alleviates hepatic stellate cell activation by attenuating the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3156267.
- [18] 贺双双. 半夏及其炮制品抗肺纤维化药效学作用实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [19] 张心月. 祛痰、化痰、补虚类中药对肺纤维化大鼠的作用机制探究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [20] Cheng Y F, Zhong X M, Nie X, *et al.* Glycyrrhetic acid suppresses breast cancer metastasis by inhibiting M2-like macrophage polarization via activating JNK1/2 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154757.
- [21] Wang Z Y, Fang K Y, Wang G Q, *et al.* Protective effect of amygdalin on epithelial-mesenchymal transformation in experimental chronic obstructive pulmonary disease mice [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 808-817.
- [22] 岳星海, 赵克明. 苦杏仁的药理作用和临床应用研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(2): 45-49.
- [23] Liang S S, Meng X Q, Wang Z B, *et al.* Polysaccharide from *Ephedra sinica* Stapf inhibits inflammation

- expression by regulating factor- β 1/Smad2 signaling [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 106: 947-954.
- [24] 许朋俐, 刘田田. 金水缓纤组分方 II 通过调控 SETDB1/Snai1 表观抑制 A549 细胞上皮间质转化 [J]. 中医学报, 2022, 37(6): 1269-1277.
- [25] 张丽娟, 任苓苓, 王令敏, 等. 宣肺解痉方治疗支气管哮喘的临床疗效及对血清 TGF- β 1、MMP-9、TNF- α 水平的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 50-54.
- [26] 谢素馨, 徐依婷, 汤杰. 麻黄-桂枝药对治疗呼吸系统疾病的临床应用 [J]. 世界中医药, 2024, 19(14): 2191-2195.
- [27] Yuan J. CCR2: A characteristic chemokine receptor in normal and pathological intestine [J]. *Cytokine*, 2023, 169: 156292.
- [28] Oliveira V L S, Pollenus E, Berghmans N, *et al.* Absence of CCR2 promotes proliferation of alveolar macrophages that control lung inflammation in acute respiratory distress syndrome in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12920.
- [29] 马小敏, 吴振起, 张天宇. 基于“外感内伤”与“五脏致咳”理论探讨感染后咳嗽辨证思路 [J]. 河北中医, 2024, 46(10): 1727-1730.
- [30] 肖桐, 陈海涛, 张尊敬. 宣肺利咽汤治疗感染后咳嗽风热犯肺证临床观察 [J]. 中国现代医生, 2024, 62(29): 66-68.
- [31] Quan J Y, Wen X X, Su G M, *et al.* Epithelial SIRT6 governs IL-17A pathogenicity and drives allergic airway inflammation and remodeling [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8525.
- [32] Baarsma H A, Menzen M H, Halayko A J, *et al.* β -Catenin signaling is required for TGF- β 1-induced extracellular matrix production by airway smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 301(6): L956-L965.
- [33] Eapen M S, Sohal S S. WNT/ β -catenin pathway: A novel therapeutic target for attenuating airway remodelling and EMT in COPD [J]. *EBioMedicine*, 2020, 62: 103095.
- [34] 孙怡, 韩秀迪, 刘学东. 免疫衰老与炎症在肺部疾病中的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(2): 178-182.
- [35] Patel D F, Peiró T, Bruno N, *et al.* Neutrophils restrain allergic airway inflammation by limiting ILC2 function and monocyte-dendritic cell antigen presentation [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(41): eaax7006.
- [36] Kim J Y, Lim S, Lim H S, *et al.* Bone morphogenetic protein-2 as a novel biomarker for refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(2): 461-472.
- [37] 陈家亮, 周向东, 陈小妹, 等. ERS 信号通路在哮喘小鼠气道黏液高分泌及气道重塑中的作用研究 [J]. 重庆医学, 2021, 50(10): 1633-1637.
- [38] 季雅楠, 田春燕, 郭丹丹, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中医药治疗支气管哮喘研究进展 [J]. 陕西中医, 2023, 44(12): 1827-1830.
- [39] Johnson M T, Xin P, Benson J C, *et al.* STIM1 is a core trigger of airway smooth muscle remodeling and hyperresponsiveness in asthma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(1): e2114557118.
- [40] Xu J Y, Meng Y Q, Jia M, *et al.* Epithelial expression and role of secreted STC1 on asthma airway hyperresponsiveness through calcium channel modulation [J]. *Allergy*, 2021, 76(8): 2475-2487.
- [41] Xin P, Xu X Y, Deng C J, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [42] Zhou J, Zhang N, Zhang W, *et al.* The YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2 axis is implicated in asthma severity through the control of Th17 cell differentiation [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 84.
- [43] Xie Y, Abel P W, Casale T B, *et al.* TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(2): 467-479.
- [44] 孙树起, 刘世新. 支气管哮喘寒痰、热痰证型的微观辨证指标及其炎症特点探讨 [J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(6): 13-14.
- [45] 曹玉雪, 董竞成, 杜懿杰, 等. 支气管哮喘“寒痰”与“热痰”证型微观辨证指标及其炎症特点 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(8): 828-832.
- [46] Liu Y Y, Li X, He C, *et al.* Emodin ameliorates ovalbumin-induced airway remodeling in mice by suppressing airway smooth muscle cells proliferation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106855.
- [47] Xing Q Q, You Y N, Zhao X, *et al.* iTRAQ-based proteomics reveals Gu-Ben-Fang-Xiao Decoction alleviates airway remodeling via reducing extracellular matrix deposition in a murine model of chronic remission asthma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 588588.
- [48] 梅寒青, 张丽. 哮喘急性发作期的中医证型量化研究进展 [J]. 光明中医, 2021, 36(6): 1013-1016.
- [49] Yang Y C, Zhang N, van Crombruggen K, *et al.* Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: A key for understanding inflammation and remodeling [J]. *Allergy*, 2012, 67(10): 1193-1202.

[责任编辑 潘明佳]