

# 基于网络药理学研究玉屏风散治疗慢性阻塞性肺疾病的机制研究

叶妮<sup>1</sup>, 向夺<sup>2\*</sup>, 张浩利<sup>1</sup>, 龚年金<sup>3</sup>

<sup>1</sup>湖北民族大学医学部, 湖北 恩施

<sup>2</sup>汉滨区第三人民医院呼吸与危重症医学科, 陕西 安康

<sup>3</sup>恩施土家族苗族自治州中心医院呼吸内科, 湖北 恩施

收稿日期: 2023年11月24日; 录用日期: 2024年1月8日; 发布日期: 2024年1月17日

## 摘要

采用网络药理学探寻玉屏风散治疗慢阻肺(COPD)的活性化合物, 以期能够更好地应用于临床。通过中医百科全书(<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)网站检索了玉屏风散中黄芪、白术、防风三味中药的全部有效成分及相关作用靶点, 其次利用String数据库生成了玉屏风散治疗慢阻肺的蛋白与蛋白相互作用(PPI)网络, 并使用Cytoscape 3.8.0软件对数据进行分析, 提取出PPI网络中的Hub网络, 通过String数据库的analysis功能进行GO分析和KEGG分析。在限定的筛选条件下(口服生物利用度  $\geq 30\%$ 、类药性  $\geq 0.18$ ), 找到了45个活性成分。通过筛选, 获得了玉屏风散治疗慢阻肺的潜在靶点684个, 以及COPD靶点1301个, 在这两个靶点集合中找到了共有靶点147个。通过对这些靶点进行KEGG通路分析, 得到了50条通路, 并进一步筛选得到了治疗慢阻肺的25条主要通路。玉屏风散中的活性化合物的关键活性成分槲皮素、山柰酚、芒柄花素、汉黄芩素均为黄酮类化合物, 通过作用于PIK3CA、MTOR、AKT1等靶点来调节多条信号通路, 从而发挥治疗慢性阻塞性肺病(COPD)的作用。玉屏风散治疗慢阻肺的作用机制是多成分、多靶点和多通路相互作用的结果, 这将为进一步探究其临床治疗提供理论基础。

## 关键词

玉屏风散, 慢性阻塞性肺疾病, 网络药理学

## Based on Network Pharmacology to Study the Mechanism of Jade Screen Wind Scatter in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ni Ye<sup>1</sup>, Duo Xiang<sup>2\*</sup>, Haoli Zhang<sup>1</sup>, Nianjin Gong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Department of Hubei Minzu University, Enshi Hubei

\*通讯作者。

文章引用: 叶妮, 向夺, 张浩利, 龚年金. 基于网络药理学研究玉屏风散治疗慢性阻塞性肺疾病的机制研究[J]. 中医学, 2024, 13(1): 36-45. DOI: 10.12677/tcm.2024.131007

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Third People's Hospital of Hanbin District, Ankang Shaanxi

<sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi Hubei

Received: Nov. 24<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 8<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 17<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

To explore the active compounds of jade screen wind scatter in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by network pharmacology, in order to better apply them in clinical practice. All the active ingredients and related targets of Astragalus, Baishu and Windproof Sanwei Chinese medicine in Yuping Fengshan were searched through the website of the Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine (<http://www.tcmip.cn/ETCM/>), and then the protein-protein interaction (PPI) network for the treatment of COPD was generated by using the String database, and the data were analyzed using Cytoscape 3.8.0 software. The Hub network in the PPI network is extracted and the GO analysis and KEGG analysis are performed through the analysis function of the String database. Under the limited screening conditions (oral bioavailability  $\geq 30\%$ , drug-like  $\geq 0.18$ ), 45 active ingredients were identified. Through screening, 684 potential targets and 1301 COPD targets were obtained for the treatment of COPD by Yuping Fengshan, and a total of 147 targets were found in these two target sets. By analyzing the KEGG pathway of these targets, 50 pathways were obtained, and 25 major pathways for the treatment of COPD were further screened. The key active ingredients of the active compounds in Yuping Feng Shan: quercetin, kaempferol, manganthocyanin, and baicalin, are all flavonoids, which regulate multiple signaling pathways by acting on targets such as PIK3CA, MTOR, and AKT1, thereby playing a role in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The mechanism of action of jade screen wind scatter in the treatment of COPD is the result of multi-component, multi-target and multi-pathway interaction, which will provide a theoretical basis for further exploration of its clinical treatment.

## Keywords

Jade Screen Wind Scatter, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Network Pharmacology

Copyright © 2024 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

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病, 主要特征是气道狭窄、气流受限和肺组织破坏 [1] [2]。它通常由吸烟、空气污染和职业性危害等因素引起, 其主要症状包括咳嗽、咳痰、呼吸急促和胸闷不适 [3] [4]。据世界卫生组织(WHO)的统计数据, 全球慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发病率正在快速增加, 成为全球主要的健康威胁之一, 约占全球成年人的 10%, 并且随着全球人口老龄化的加剧, 慢性阻塞性肺疾病的发病率还将持续上升。西医治疗慢阻肺的常包括解痉平喘、吸氧、抗感染、化痰止咳等治疗 [5], 侯双燕研究表明多索茶碱联合布地奈德治疗在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中显示出显著的治疗效果, 能够有效缓解临床症状, 提高治疗有效率, 并且具有较少的不良反应和高安全性, 因此可以广泛应用于临床 [6]。更有研究表明目前临床中治疗慢阻肺的方法主要为吸氧、抗感染等 [7]。中医治疗慢性阻塞性肺疾病主要采用中医药物治疗、针灸、刮痧等疗法, 通过调理气机、化痰排痰等方式恢复肺脏

功能,以达到缓解疾病、减轻症状的治疗效果[8]。同时也需要采取生活习惯和环境干预等综合治疗措施。

根据中医理论,慢性阻塞性肺疾病可以被归为“肺胀”等疾病范畴之一[9]。中医认为,慢性阻塞性肺疾病主要由于脾胃虚弱、肺脾虚损、湿浊不化、痰多气喘等因素导致的,而其症状则主要表现为咳嗽、气促、痰多、胸闷等[10]。玉屏风散是一个经典方剂,最早记载于中国元代著名医书《丹溪心法》中。该方剂主要由黄芪、白术和防风三种药物组成[11]。该方以益气固表敛汗为治则,疗效显著,但治疗机制尚需进一步明确。本研究通过网络药理学分析,为本病的临床治疗和相关研究提供理论依据。中医学的优势在于“系统调节”,但作用机制复杂,造成相关研究难度较大[12]。本研究采用网络药理学方法,旨在揭示玉屏风散的药效物质基础以及潜在的靶点。通过网络分析的手段,将提取出重要的靶点,并对重要靶点行功能富集分析,阐释方剂的潜在药效机制。最后综合分析玉屏风散治疗慢阻肺的可行性,以进一步研究玉屏风散的机制和作用方式,指导其在临床上的应用,并为相关的科学研究提供理论基础和指导方向[13]。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 玉屏风散化学成分库的建立

玉屏风散活性成分的挖掘与筛选在中医百科全书(<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)网站数据库中对玉屏风散中的黄芪、白术、防风逐一进行检索,纳入口服生物利用度(OB)  $\geq 30\%$ ,并且类药性(DL)  $\geq 0.18$ 的所包含的化学成分信息[14][15],并建立“玉屏风散化学成分库”。

### 2.2. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)靶点的筛选

以“Chronic obstructive pulmonary disease”为关键词从 GeneCards 数据库、OMIM 数据库中搜索慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)相关的疾病靶点,从而得到疾病靶点。

### 2.3. 化合物-靶点网络的构建

为了明确玉屏风散中成分预测靶点与慢性阻塞性肺疾病作用靶点之间的关系,将两者的共同靶点基因信息导入 String 数据库,并将其物种设定为“Homo sapiens”,即可获取全部蛋白-蛋白相关作用关系,最后通过 Cytoscape3.8.0,绘制出玉屏风散-慢阻肺的 PPI 网络。

### 2.4. Hub 核心网络的提取

使用 Cytoscape (3.8.0)软件中 Tools 模块工具进行网络分析,将获取相关的拓扑参数。将连接度(degree)的中位数作为筛选依据,其次将基因表达量(KME)阈值为 0.8 和 weighted 阈值 0.08 作为筛选依据,得出的靶点即可确定为 Hub 核心网络,进一步研究其作用机制和相互关系。

### 2.5. GO 和 KEGG 分析

将筛选后得到的玉屏风散作用靶点及药物-疾病靶点交集复制进 DAVID 网站(<https://david.ncifcrf.gov/>),选择物种为“人”,完成 GO 分析和 KEGG 富集分析,去除其无关的通路。

## 3. 结果

### 3.1. 活性化合物的筛选

通过中医百科全书网站,使用 OB  $\geq 30\%$ 且 DL  $\geq 0.18$  作为筛选条件,成功筛选到了玉屏风散中的活性化合物,共计 45 个,其中包括来自黄芪的 20 个化合物,来自白术的 7 个化合物,以及来自防风的 18 个化合物。表 1 中列出了筛选后的玉屏风散活性化合物的基本信息。

**Table 1.** Active compounds in jade screen wind dispersing formula  
**表 1.** 玉屏风散活性化合物

编号	化学成分	OB	DL
MOL000211	Mairin	55.38	0.78
MOL000239	Jaranol	50.83	0.29
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48
MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.72	0.69
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.3
MOL000379	9,10-Dimethoxypterocarpan-3-O-尾-D-glucoside	36.74	0.92
黄芪 MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42
MOL000387	Bifendate	31.1	0.67
MOL000392	formononetin	69.67	0.21
MOL000398	isoflavanone	109.99	0.3
MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000433	FA	68.96	0.71
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	67.67	0.26
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.28	0.62
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48
MOL000098	quercetin	46.43	0.28
MOL000020	12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	62.4	0.22
MOL000021	14-acetyl-12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	60.31	0.31
MOL000022	14-acetyl-12-senecioid-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.3
白术 MOL000028	$\alpha$ -Amyrin	39.51	0.76
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
MOL000049	3 $\beta$ -acetoxyatractylone	54.07	0.22
MOL000072	8 $\beta$ -ethoxy atractylenolide III	35.95	0.21
MOL000011	(2R,3R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihydropyrano[5,6-h][1,4]benzodioxin-9-one	68.83	0.66
MOL011730	11-hydroxy-sec-o-beta-d-glucosylhamaudol Qt	50.24	0.27
防风 MOL011732	anomalin	59.65	0.66
MOL011737	divaricatadic	87	0.32
MOL011740	divaricatol	31.65	0.38
MOL001941	Ammidin	34.55	0.22

续表

	MOL011747	ledebouriellol	32.05	0.51
	MOL011749	phelloptorin	43.39	0.28
	MOL011753	5-O-Methylvisamminol	37.99	0.25
	MOL002644	Phellopterin	40.19	0.28
	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
防风	MOL000173	wogonin	30.68	0.23
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL001494	Mandenol	42	0.19
	MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.23
	MOL003588	Prangenidin	36.31	0.22
	MOL007514	methyl icoso-11,14-dienoate	39.67	0.23
	MOL013077	Decursin	39.27	0.38

### 3.2. 两种疾病数据库靶点的交集情况、预测靶点和 COPD 疾病靶点的交集情况

使用 GeneCards 和 OMIM 数据库检索与慢性阻塞性肺疾病相关的靶点信息, 然后将其导入 Venn Diagram 进行比较, 取二者的交集靶点作为疾病靶点, 筛选过后得到疾病靶点的共有 49 个(图 1)。再分别输入玉屏风散预测靶点和 COPD 疾病的作用靶点到 venn diagram, 得到“药物-疾病”交集靶点, 玉屏风散活性成分靶点与慢阻肺疾病靶点的交集共有 147 个(图 2)。

### 3.3. 预测靶点 - 疾病靶点相互作用网络

在 SwissTargetPrediction 数据库中对活性化合物进行筛选, 并根据其成分的结构进行靶点预测, 得到了 684 个预测的玉屏风散靶点。再分别将玉屏风散中的有关活性成分和与 COPD 相关的靶点资料导入 Cytoscape3.8.0 软件中, 构建出关于玉屏风散化合物与 COPD 靶点之间的网络图。如图 3 中所示, 排名靠前的活性成分主要是槲皮素、山柰酚、芒柄花素、汉黄芩素等。

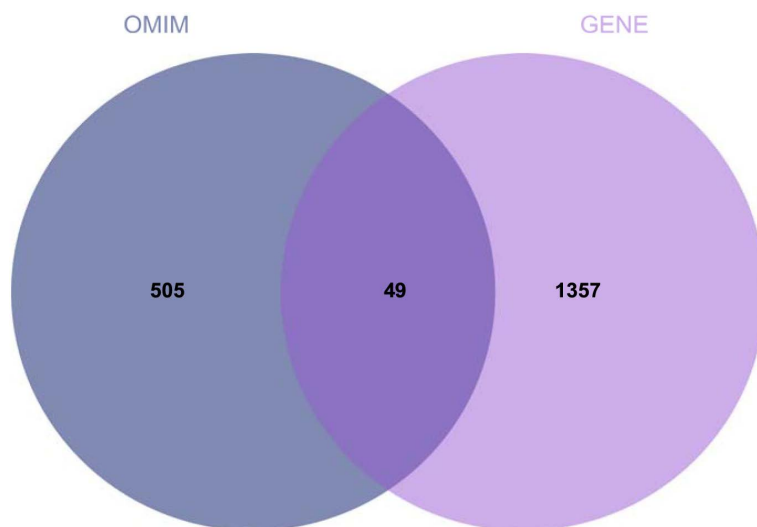
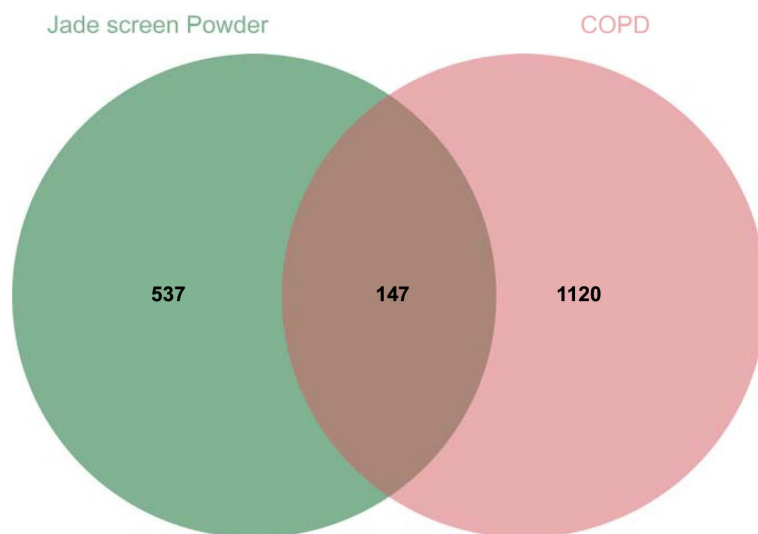
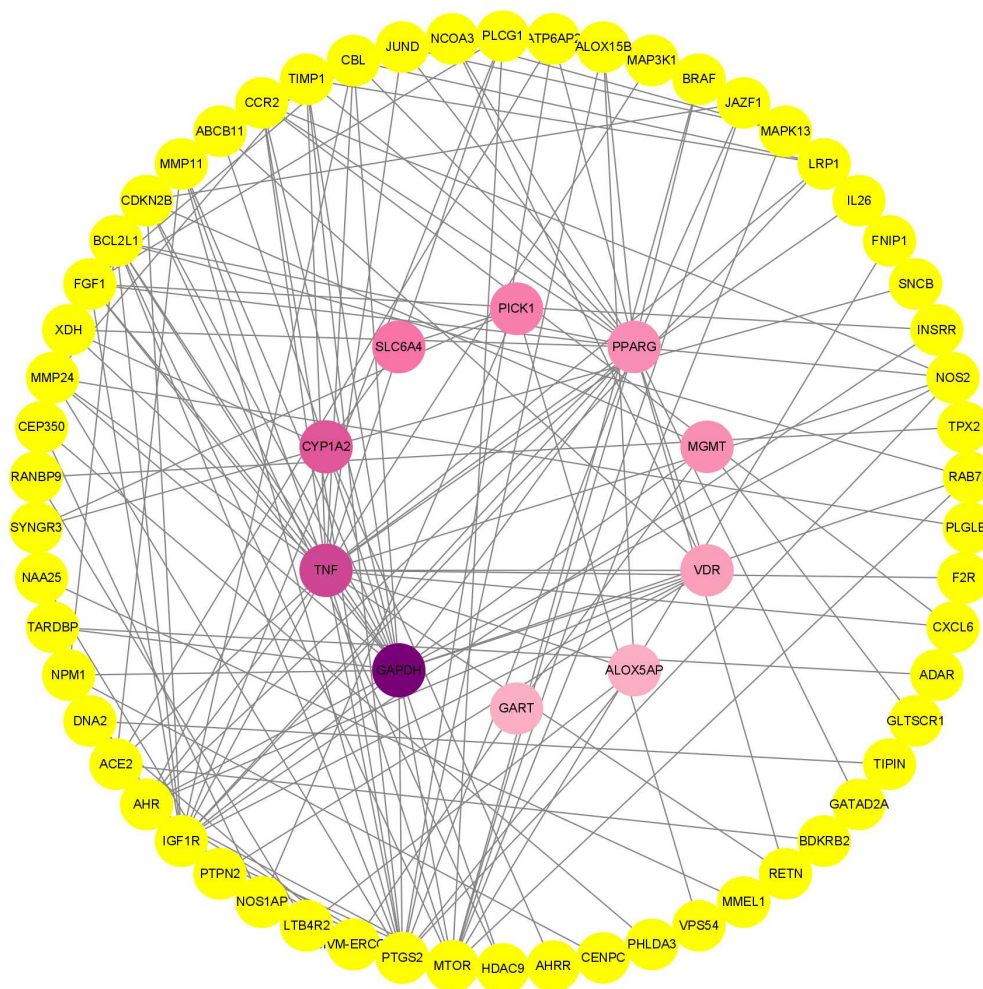


Figure 1. Disease targets  
图 1. 疾病靶点





**Figure 2.** “Drug-disease” intersection targets  
**图 2.** “药物 - 疾病” 交集靶点



**Figure 3.** Diagram of the active components and their targets of the jade screen wind dispersing formula  
**图 3.** 玉屏风散活性成分 - 作用靶点图

### 3.4. 蛋白质 - 蛋白质相互作用网络构建

将 TargetNet 输出的靶标的 Uniprot ID 粘贴到 STRING, 物种选择人, 映射到的为人源蛋白, 没有映射到的蛋白即非人源蛋白, 得到蛋白间的网络图(见图 4)。不同颜色的边代表不同的关联证据, 空心节点代表蛋白的三维结构未知, 里面有螺旋的节点代表蛋白三维结构已知。

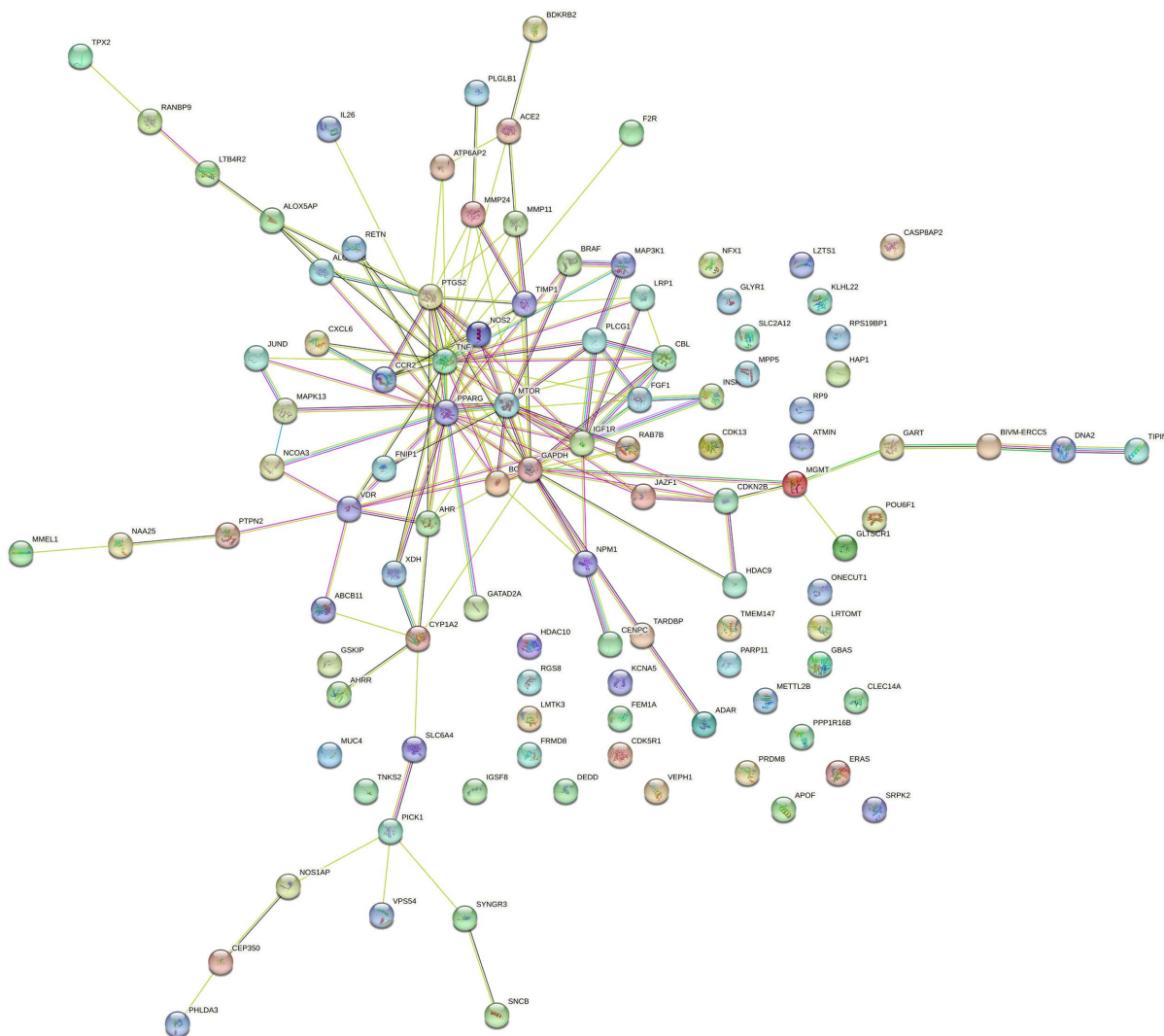


Figure 4. Protein-protein interaction network diagram

图 4. 蛋白质 - 蛋白质相互作用图

### 3.5. PPI 网络构建 Hub 核心网络构建

将玉屏风散与慢阻肺的交集靶点上传至 String 数据库平台, 再构建出两者交集靶点的 PPI 网络图, 然后将蛋白种属设置为“人”, 基本设置选择分子作用并将最低相互作用阈值设为中等“medium confidence”(>0.4), 其他参数保持默认设置, 获得 PPI 网络。使用 Cytoscape 3.8.0 软件, 根据 PPI 中 degree 的二倍中位数、betweenness、closeness 和 neighborhood connectivity 的中位数作为筛选依据, 得到玉屏风散发挥作用的前十个关键靶点, 并绘制玉屏风散的 Hub 网络, 见图 5。如图中所示, 筛选出靶点最多的分别是 PPARG、GAPDH、IGF1R、MTOR、BCL2L1。

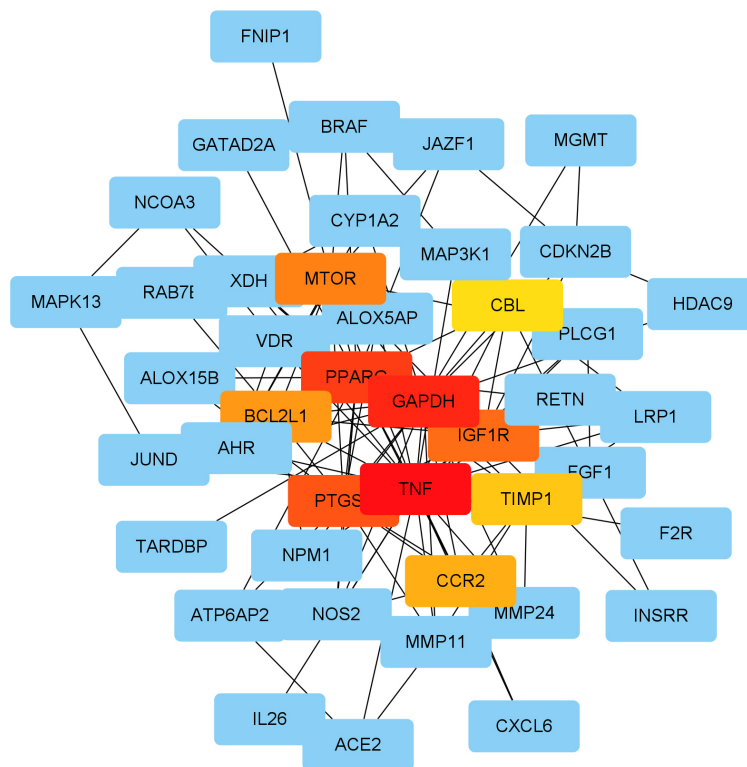


Figure 5. PPI and hub network diagram  
图 5. PPI 与 Hub 网络图

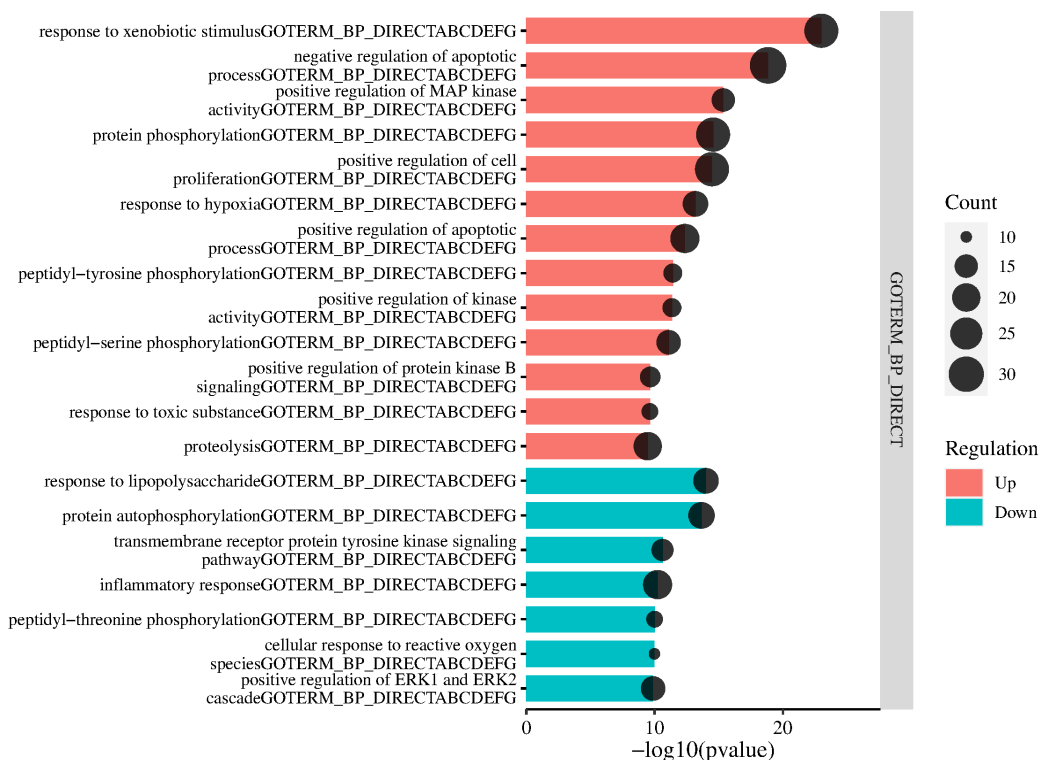


Figure 6. GO Analysis and KEGG signaling pathway enrichment analysis  
图 6. GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析



### 3.6. 靶点的通路分析

为了进一步了解上述筛选出的靶标蛋白基因的功能及在信号通路中的作用,将筛选得到的玉屏风散作用靶点和靶基因名称输入列表并限定物种为人,进行GO分析和KEGG信号通路富集分析,并用微生物在线绘图网站(<http://www.bioinformatics.com.cn>)将其结果可视化(见图6)。对数据进行GO分析,关于生物学过程、分子功能、细胞组成方面,发现核心基因主要分布在细胞外、细胞膜、细胞质、线粒体等。通过KEGG通路富集筛选得到25条。其中参与玉屏风散治疗慢性阻塞性肺病的相关通路主要包括的是IL-17信号通路、TNF信号通路和MAPK信号通路等。

## 4. 讨论

在目前的呼吸系统疾病中,慢性阻塞性肺疾病(COPD)是其中一个非常常见的疾病,在全球范围内具有很高的发病率。发病率受到多种因素的影响,包括长期吸烟、环境污染、家族遗传因素等。据统计,截至目前,全球范围内大约有3.4亿人患有COPD,占全球人口的4.4%。而根据当前世界卫生组织(WHO)的数据显示,COPD已成为全球第三大致死病症[16]。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗中,西医治疗方面,主要包括使用支气管扩张剂、抗炎药物、氧气疗法等[17]。支气管扩张剂分为长效和短效两种,能够促使气道展开,改善呼吸,改善气道通畅性[18]。支气管扩张剂的长效和短效两种类型,其作用机理主要是通过作用于支气管平滑肌细胞,促使其舒张,从而扩张支气管,改善呼吸和气道通畅性[19]。目前长效支气管扩张剂一般是 $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂,如沙丁胺醇、沙美特罗,它们能够通过激活 $\beta_2$ -肾上腺素受体,导致支气管平滑肌松弛,从而扩张支气管,改善气道通畅性[20]。长效支气管扩张剂的作用持续时间较长,通常可维持12小时以上[21]。短效支气管扩张剂[22]通常是短效 $\beta_2$ -肾上腺素受体激动剂,如沙丁胺醇,其作用时间较短,通常为4~6小时。短效支气管扩张剂主要用于急性支气管痉挛的紧急缓解,能够快速扩张支气管,改善呼吸困难。总的来说,支气管扩张剂通过作用于支气管平滑肌细胞,促使其舒张,从而扩张支气管,改善呼吸,改善气道通畅性。长效支气管扩张剂和短效支气管扩张剂的区别在于作用持续时间的长短,以及适用于不同类型的患者和情况。抗炎药物可以减轻气道炎症和阻塞,控制疾病的进展。氧气疗法用于治疗伴有低氧血症的患者,通过供给额外的氧气,缓解呼吸困难和疲劳[23]。然而这些疗法有一定的缺点和不良副作用,而且症状容易复发。中医治疗COPD具有较好的治疗疗效且副作用少[24]。中医治疗方面,常常采用中草药、针灸、中医按摩、气功等方法[25]。中草药以煎剂、膏剂、颗粒剂等形式,根据患者的具体情况,辨证施治,达到调理气血、扶正祛邪、平衡阴阳等目的[26],改善气道通畅性和肺功能。中西医结合的治疗模式逐渐受到了广泛的认可和应用[27]。中西医结合治疗可以综合利用中医药和西医药物、康复、支持治疗等多种手段,以提高治疗效果,缓解症状,并延缓疾病的进展[28]。本研究初步探讨了玉屏风散多成分、多靶点、多途径发挥抗炎、抗病毒、免疫调节等多种药理作用治疗COPD的可能机制。由于实验条件限制,尚未开展相关体内或体外实验验证,上述理论需要进一步实验验证。

## 5. 结论

综上所述,本文主要是采用网络药理学方法分析玉屏风散治疗慢性阻塞性肺疾病的关键活性成分和关键靶点。结果证实了玉屏风散通过多种成分、多个靶点和多条通路治疗慢性阻塞性肺病的作用机制,为深入揭示其药理作用提供了理论依据。

## 参考文献

[1] 夏玉文,王春娥,陈志斌.基于“痰挟瘀血碍气而病”理论浅析慢性阻塞性肺疾病病机及治疗[J].云南中医中药

- 杂志, 2021, 42(7): 12-15.
- [2] 王妍, 闫巍, 柯楠. 慢性阻塞性肺疾病诊断不足的现状、原因及对策[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(7): 1-5.
- [3] 吴童. 基于中医体质学初探稳定期慢阻肺患者 T 淋巴细胞与胃肠症状相关性[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [4] 李海英, 何平, 方艳琳. 欧阳新辨治肺胀经验[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(5): 1015-1017.
- [5] 杨昌邦, 高博, 高兴亮, 等. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合治疗研究进展[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2018, 35(1): 67-70.
- [6] 侯双燕. 多索茶碱联合布地奈德治疗慢阻肺急性加重期的疗效和安全性评价[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(21): 120-122.
- [7] 吴军, 阳辉, 谢永根. 多索茶碱对慢性阻塞性肺疾病急性发作患者气道重塑及呼吸功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(35): 110-111, 178.
- [8] 冯徐俊, 许飞. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的研究进展[J]. 中国当代医药, 2019, 26(11): 34-37.
- [9] 张玉凤, 蔡贺, 刘志鹏, 等. 化痰平喘汤联合中医特色护理对肺胀患者临床疗效及生活质量的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(4): 205-208.
- [10] 陶灵霞, 朱莹. 新型冠状病毒肺炎疫情下慢性阻塞性肺疾病患者的中医药防控措施[J]. 中国社区医师, 2020, 36(25): 95-96.
- [11] 谢云雪, 刘旻. 玉屏风散联合化学药喷雾治疗支气管哮喘的系统评价[J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 159-168.
- [12] 林彤, 李丽, 梁彩君, 等. 参苓白术散治疗新型冠状病毒肺炎恢复期的网络药理学探讨[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(12): 1433-1436, 1441.
- [13] 钟欣欣, 王金华, 查旭山. 基于网络药理学研究玉屏风散治疗慢性湿疹的作用机制[J]. 中国中西医结合皮肤病学杂志, 2022, 21(4): 304-310.
- [14] 赵冲, 陈健忠. 基于网络药理学和分子对接技术探讨芪竹方治疗胃癌的分子机制[J]. 全科医学临床与教育, 2023, 21(6): 495-498, 577.
- [15] 陈祁青, 马东, 赵继荣, 等. 基于网络药理学及动物实验的杜仲腰痛丸治疗腰椎间盘突出症慢性下肢痛的作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(5): 1702-1713.
- [16] 孟文凯. 无创通气联合盐酸氨溴索雾化治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的临床效果——评《雾化吸入疗法》[J]. 中国辐射卫生, 2021, 30(2): 247.
- [17] 陈卜伟, 周燕, 符海燕, 等. 二陈汤合三子养亲汤治疗慢阻肺(痰湿蕴肺证)对肺功能、IFN- $\gamma$ 、ET-1 的临床疗效[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-10. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20230626.1852.014.html>, 2023-07-05.
- [18] 娜合木古丽·阿依达尔汗, 张强, 韩武新, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者调整长效支气管扩张剂为短效支气管扩张剂治疗对发生心律失常风险的临床分析[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(11): 985-990.
- [19] 张佩海. 支气管舒张剂联合抗胆碱药治疗慢性阻塞性肺疾病的临床效果[J]. 中国医药指南, 2023, 21(11): 57-60.
- [20] 杨晓旭, 汤贝, 潘春红, 等. 支气管哮喘患儿支气管舒张试验中肺通气和脉冲振荡肺功能的各参数敏感性与相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(4): 552-557.
- [21] 董健, 刘珊珊. 慢性阻塞性肺疾病患者吸入长效支气管扩张剂发生心血管事件的风险[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2): 308-311.
- [22] 黄赞胜, 吴显立, 郭洁茹, 等. 支气管扩张剂雾化吸入在支气管镜检查患者肺功能保护中的临床应用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(6): 742-745.
- [23] 张艳红, 罗彩凤, 米元元, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者长期氧疗管理的最佳证据总结[J]. 护理学报, 2021, 28(15): 35-41.
- [24] 秦超, 牟方政, 魏大荣. 骆常义主任中医师治疗肺胀用药规律分析[J]. 河北中医, 2023, 45(6): 896-899, 903.
- [25] 翁凤钗, 王振伟, 汤杰. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的中医治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(12): 1923-1925.
- [26] 石静娟. 中医辨证治疗慢性阻塞性肺疾病的临床分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(31): 57-58, 60.
- [27] 曹贵兵. 二陈汤合三子养亲汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病痰湿壅肺证对胸肺顺应性及气体交换参数的影响[J]. 中国当代医药, 2022, 29(29): 127-131.
- [28] 闵婕, 毛兵, 蒋红丽, 等. “益气活血”法治慢性阻塞性肺疾病稳定期(气虚血瘀证)的临床研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(4): 601-605.