

基于网络药理学和分子对接技术探讨补中益气汤治疗小儿过敏性鼻炎-哮喘综合征的作用机制

文灵楠, 王媛莎, 徐孟怡, 吕艺, 李海霞

基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(20255835);湖南省自然科学基金-医卫行业联合基金项目(2025JJ80627);国家中西医协同“旗舰”科室建设项目(国中医药综结合函[2024]221号);国家妇幼中医药特色建设单位(国卫妇幼卫便函[2024]35号)

作者单位:410007 长沙,湖南中医药大学第一附属医院儿科(文灵楠,王媛莎,徐孟怡,吕艺);410007 长沙,湖南省儿童医院儿科(李海霞)

作者简介:文灵楠(2000-),女,湖南中医药大学2024级硕士研究生在读。研究方向:中医药诊治小儿肺系疾病的研究

通信作者:李海霞,E-mail:459881218@qq.com

【摘要】目的 基于网络药理学和分子对接技术,探讨补中益气汤治疗小儿过敏性鼻炎-哮喘综合征(CARAS)的潜在作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台筛选补中益气汤的活性成分及其靶点;从GeneCards与OMIM数据库获取鼻炎与哮喘的疾病靶点;取药物与疾病靶点交集,构建“药物-活性成分-疾病-靶点”网络及蛋白互作(PPI)网络;对交集靶点进行基因本体论(GO)功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;最后应用分子对接模拟技术,对主要活性组分与核心靶蛋白之间的相互作用进行系统评估,以验证其特异性结合能力与潜在作用机制。**结果** 共筛选出补中益气汤活性成分165个,对应靶点965个;与CARAS交集靶点185个。网络分析确定马尔肯久纳醇苯酯、花生四烯酸等为核心活性成分,肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、信号转导与转录激活因子3(STAT3)等为核心靶点。富集分析表明这些靶点显著富集于炎症反应、PI3K-Akt信号通路等过程。分子对接所得的结合自由能数据(均 < -5 kcal/mol)表明主要活性化合物与核心靶蛋白间可实现稳定且有效的结合。**结论** 补中益气汤可能通过马尔肯久纳醇苯酯等多种活性成分,作用于TNF、IL-6、STAT3等关键靶点,调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K-Akt)信号通路、Th17细胞分化等过程,从而抑制炎症反应,调节免疫平衡,发挥治疗CARAS的多靶点、多通路的协同作用。

【关键词】 过敏性鼻炎-哮喘综合征; 补中益气汤; 网络药理学; 分子对接技术; 作用机制; 儿童
doi:10. 20274/j. cnki. issn. 1674-3865. 2026. 02. 002

【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2026)02-0098-06

Exploring the mechanism of action of Buzhong Yiqi decoction in the treatment of pediatric combined allergic rhinitis and asthma syndrome based on network pharmacology and molecular docking technology

WEN Jiongnan¹, WANG Yuansha¹, XU Mengyi¹, LÜ Yi¹, LI Haixia²

¹The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; ²Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China

Corresponding author: LI Haixia, E-mail:459881218@qq.com

Fund program: Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission (No. 20255835)

【Abstract】 Objective To investigate the potential mechanism of Buzhong Yiqi decoction in the treatment of pediatric combined allergic rhinitis and asthma syndrome(CARAS) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** Active ingredients of Buzhong Yiqi decoction and their corresponding targets were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform. Disease targets related to rhinitis and asthma were collected from the GeneCards and OMIM databases. Common targets shared between the drug and diseases were identified, and a "drug-active ingredient-disease-target" network and a protein-protein interaction(PPI) network were constructed. Enrichment analysis of Gene Ontology(GO) functions and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathways was performed on the intersection targets. Finally, molecular docking simulations were applied to systematically evaluate the

interactions between the main active components and core target proteins, thereby validating their specific binding capacity and potential mechanisms of action. **Results** A total of 165 active ingredients and 965 corresponding targets of Buzhong Yiqi decoction were screened out, among which 185 targets overlapped with CARAS-related targets. Network analysis identified malkangunin benzoate, arachidonic acid, and some others as core active components, while TNF, IL-6, STAT3 and some others were determined as core targets. Enrichment analysis revealed that these targets were significantly involved in biological processes such as inflammatory response and signaling pathways including PI3K-Akt. The binding free energies (all lower than -5 kcal/mol) resulting from molecular docking indicated that stable and effective binding could be achieved between the primary active compounds and core target proteins. **Conclusion** Buzhong Yiqi decoction may exert multi-target and multi-pathway synergistic effects in the treatment of CARAS by utilizing various active components such as malkangunin benzoate to act on key targets including TNF, IL-6, and STAT3. This regulates processes like the PI3K-Akt signaling pathway and Th17 cell differentiation, thereby inhibiting inflammatory responses and modulating immune balance.

【Keywords】 Allergic rhinitis asthma syndrome; Buzhong Yiqi decoction; Network pharmacology; Molecular docking technology; Mechanism of action; Child

过敏性鼻炎-哮喘综合征(combined allergic rhinitis and asthma syndrome, CARAS)是过敏性鼻炎与支气管哮喘同时存在的临床综合征,属于上下呼吸道相继或同时发生的过敏性疾病。患者常表现为鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞以及咳嗽伴喘息等典型症状^[1]。随着环境及生活方式变化, CARAS患者数量呈上升趋势,2021年全球疾病负担研究数据显示全球哮喘患者约达2.6亿^[2];过敏性鼻炎患者发展为支气管哮喘的风险是普通人群的3倍^[3]。该病反复发作可严重影响患儿生活质量,甚至引起呼吸功能损害,生长发育受阻^[4-5],远期可能诱发气道重塑,增加成年慢性呼吸系统疾病风险^[6]。

目前对CARAS的治疗仍以对症治疗和药物治疗为主,常用药物包括糖皮质激素、抗组胺药、支气管舒张剂等^[7],但疗效常不理想,且存在停药复发和长期激素不良反应等问题。中医药在调节免疫及改善过敏体质方面具有独特优势,相关研究显示,中医药在治疗CARAS方面有显著疗效^[8-9]。“三因制宜”强调根据患儿年龄、发病季节及地域环境调整治疗方案^[10],为补中益气汤在小儿CARAS治疗的个体化应用提供了重要理论指导。补中益气汤主要由黄芪、人参、白术、炙甘草、当归、陈皮、升麻、柴胡组成。其中,黄芪多糖能缓解气道炎症和气道重塑^[11-12],白术乙醇提取物^[13]、陈皮素^[14-15]可通过调控相关炎症信号通路缓解急性肺损伤,在缓解气道炎症及肺损伤方面显示出药理潜力。中医儿科用药规律研究显示,临床治疗儿童过敏性鼻炎常用药物多集中于益气固表、健脾补肺类中药(黄芪、白术、甘草等)^[16],临床研究也证实其对鼻炎与哮喘具有疗效^[17-18]。但其发挥治疗效应的深层分子机制仍有待深入探究。鉴于此,本研究综合运用网络药理学与分子对接技术,旨在系统揭示补中益气汤的潜在药理机制,为后续临床应用奠定理论支撑。

1 资料与方法

1.1 补中益气汤活性成分和作用靶点的收集与筛选

采用中药系统药理学数据库与分析平台检索补中益气汤(Buzhong Yiqi decoction, BZYQD)所含黄芪、白术、陈皮、升麻、柴胡、人参、甘草、当归8味中药的相关信息。从中药系统药理学数据库与分析平台获取8味中药的组分数据后,以口服生物利用度及药物相似性为关键指标,分别设定30%与0.18的临界值,用以筛选潜在的活性成分。对筛选得出的有效成分汇总,在PubChem数据库获取活性成分smile的结构,利用Swiss Target Prediction数据库,选择物种为“Homo sapiens”进行靶点预测,导出数值中以Probability>0为纳入标准,得到药物有效成分对应的潜在作用靶点。

1.2 CARAS的靶点收集与交集靶点的获取

分别获取过敏性鼻炎和支气管哮喘的差异表达基因,取两者的交集,并将其视作驱动两种疾病共存、可能介导CARAS发生发展的关键基因群。利用GeneCards数据库和OMIM数据库,在搜索框中输入疾病名称“Rhinitis”“Asthma”,对两个数据库的靶点进行整合与去重,最终确定疾病相关靶点。将其与药物靶点置于Venny在线工具中,提取共有基因并绘制相应的韦恩图。

1.3 构建“药物-活性成分-疾病-靶点”网络图

使用Cytoscape 3.10.1软件,导入相关靶点信息并构建药物-活性成分-疾病-靶点网络图。基于Degree值筛选出补中益气汤的主要活性成分。

1.4 建立蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络

利用STRING数据库, Organism中选择“Homo sapiens”进行目标检索,在Advanced Settings中选择

medium confidence(0.400),并隐去离散的节点,在线分析获得蛋白相互作用关系网络,将结果导入 Cytoscape 3.7.0进行可视化分析,最终得到核心靶点。

1.5 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析

使用DAVID数据库,输入交集基因数据,设定筛选阈值 $P < 0.05$,将筛选得到数据作为基因本体论(gene ontology, GO)功能与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析的最终结果。根据 P 值进行排序,GO分析选择前10,KEGG选择前20,运用微生信在线平台对数据进行可视化处理,为了进一步阐明靶点和通路的关系,运用Cytoscape 3.10.2软件对KEGG结果的前20条信号通路及其作用靶标进行“靶点-通路”网络的构建。

1.6 分子对接验证

通过拓扑结构分析所构建的“药物-成分-疾病-靶点”网络,选取Degree值排名前3的活性成分,在PubChem数据库下载药物活性成分3D结构,在PDB数据库进行靶点蛋白的检索,通过Pymol软件进行去水和去配体操作,通过AutoDock软件进行分子对接,得到结合自由能等数据,对接完成后通过Pymol进行可视化操作。

2 结果

2.1 补中益气汤活性成分及其潜在靶点

通过数据库设置口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和药物相似性 ≥ 0.18 的原则进行筛选并结合文献检索,初筛补中益气汤活性成分184个,去除重复值及无预测靶点的成分后,保留活性成分165个,作用靶点965个。

2.2 CARAS靶点及交集靶点

通过在Genecards、OMIM数据库中检索Rhinitis、Asthma,收集并按Relevancescore ≥ 10 筛选后得到候选靶点基因,将结果取交集共获得1089个与疾病相关的靶基因。将补中益气汤活性成分与CARAS疾病靶点导入韦恩图制作工具,获取两者的共同靶点并绘制韦恩图(图1)。结果显示,补中益气汤活性成分共有965个靶点,其中与CARAS的交集靶点为185个。

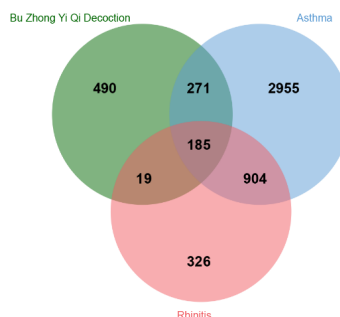


图1 补中益气汤治疗过敏性鼻炎-哮喘综合征的交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection targets of Buzhong Yiqi decoction in the treatment of combined allergic rhinitis and asthma syndrome

2.3 “药物-活性成分-疾病-靶点”网络图

利用Cytoscape 3.10.2制作“药物-活性成分-疾病-靶点”网络图(图2),图中圆形对应补中益气汤的潜在药效成分;矩形对应CARAS的潜在治疗靶点;其间灰色的连接线表示二者的相互作用关系。根据复方网络中药物活性成分的Degree值将马尔肯久纳

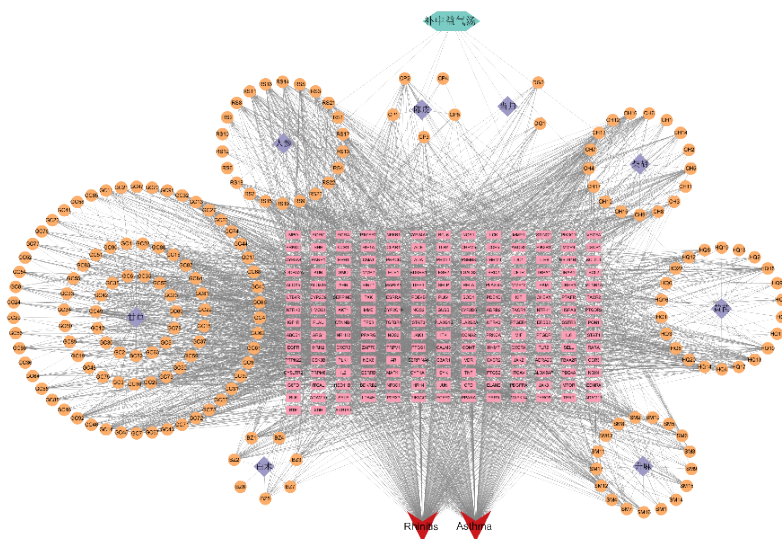


图2 药物-活性成分-疾病-靶点网络图

Fig. 2 Drug-active components-disease-targets network diagram

醇苯酯(malkangunin)、花生四烯酸(arachidonate)、五味子酯乙(Gomisin B)、茵陈黄酮(Areapillin)以及牵牛花色素(petunidin)确定为补中益气汤的核心成分。

2.4 PPI网络及核心靶点筛选

将185个疾病交集靶点导入STRING数据库,共得到183个节点和2906条连线(图3),其中每一个节点代表一个靶点蛋白,每一条连线代表一种互动关系。利用Cytoscape 3.7.0进行可视化分析,分析该蛋白互动网络,根据靶点的Betweenness、Closeness、Degree进行筛选,得到相关度高的靶点蛋白8个,分别为肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、丝氨酸/苏氨酸激酶1, AKT1)、肿瘤蛋白p53(tumor protein p53, TP53)、核因子κB亚基1(nuclear factor kappa B subunit 1, NFκB1)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)(图4)。这表明这8个基因在蛋白质相互作用网络中扮演关键角色,可视作为该通路的核心靶点。

2.5 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析结果

对交集靶点进行富集分析。在GO通路富集分析中,结果以 $P < 0.05$ 为条件进行筛选,其中生物过程占637条,细胞组分占61条,分子功能占142条,

对此三方面前10条目进行可视化(图5,见封三)。结果显示,生物过程主要集中于炎症反应、对脂多糖的反应、钙离子介导的信号传导、MAPK级联的正向调控、转录调控、血管生成正向调控等;细胞组分主要集中于细胞质、质膜、细胞膜外侧、细胞受体复合物、细胞表面、膜筏等;分子功能主要集中于相同蛋白结合、酶结合、蛋白激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、核受体活性以及血红素结合等。

在KEGG通路富集分析中,同样以 $P < 0.05$ 为条件进行筛选,得到147条通路,对与疾病关联密切且评分较高的前20条通路进行可视化展示(图6,见封三)。其主要富集的有磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)信号通路、钙信号通路、Th17细胞分化、缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)信号通路、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂耐药性以及糖尿病并发症中的高级糖基化终末产物-受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路等。结果提示,补中益气汤可能通过调控多种生物学过程对CARAS发挥治疗作用。

2.6 分子对接结果

采用分子对接技术评估补中益气汤前3个核心成分与其前3个关键靶点之间的结合能力。结果显示

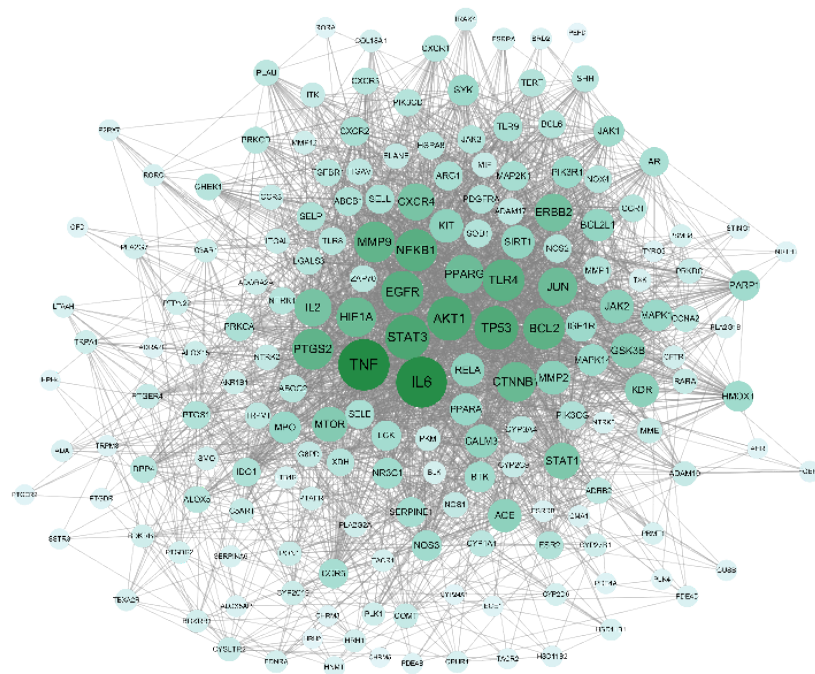


图3 交集靶点的PPI网络图

Fig. 3 Network diagram of protein-protein interaction(PPI) for intersection targets

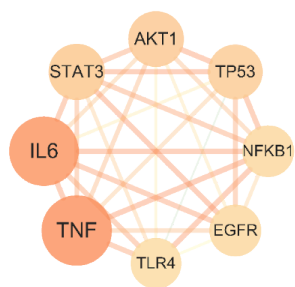


图4 核心靶点网络图

Fig. 4 Core targets network diagram

各成分与对应靶点之间的结合能均低于-5 kcal/mol,表明这些小分子化合物与靶点蛋白之间具有较强的结合活性,见表1。其中马尔肯久纳醇苯酯(malkangunin)与IL-6的结合能最低,与TNF显示出较强的结合能力。本研究将针对上述两组复合物分别绘制其分子对接模式图,以直观呈现相互作用方式(图7~8,见封三)。

表1 分子对接结合能

Table 1 Molecular docking binding energy

靶点蛋白	malkangunin	arachidonate	Gomisin B
TNF	-7.6	-5.8	-6.5
IL-6	-8.3	-5.5	-6.8
STAT3	-7.1	-5.3	-6.8

注:TNF:肿瘤坏死因子;IL-6:白细胞介素-6;STAT3:信号转导和转录激活因子3

3 讨论

3.1 本研究的主要发现

本研究首次综合运用网络药理学与分子对接技术,系统揭示了补中益气汤治疗小儿CARAS的“多成分-多靶点-多通路”协同作用机制。通过筛选明确了补中益气汤的165个活性成分及185个与CARAS相关的交集靶点,其中马尔肯久纳醇苯酯、花生四烯酸等为核心活性成分,TNF、IL-6、STAT3等为关键靶点。分子对接验证了成分与靶点间的强结合活性(结合能均<-5 kcal/mol),尤其是马尔肯久纳醇苯酯与IL-6的结合能低至-8.3 kcal/mol,提示其可能直接作用于炎症信号通路上游^[19-20]。KEGG富集分析进一步表明,补中益气汤通过调控PI3K-Akt、Th17细胞分化、HIF-1等通路,协同调节免疫炎症反应^[21-22]及气道重塑过程^[23-24]。这一多维网络从现代药理学层面阐释了中医“培土生金”理论的科学实质,突破了传统中药复方研究中单一成分或靶点的局限。

3.2 其他现有研究

本研究的结果与既往临床研究相互印证,例如唐爱华等^[25]发现其联合布地奈德可调节Th1/Th2免疫平衡,改善变应性鼻炎症状;刘中民等^[26]和王媛^[27]分别报道了该方联合其他疗法对咳嗽变异性哮喘和支气管哮喘缓解期患者肺功能及免疫指标的改善作用。然而,这些研究多停留于临床疗效观察与部分指标检测,未能系统揭示其作用的分子基础。夏雪园等^[28]和刘建辉^[29]虽强调了鼻炎的中医辨证论治,但缺乏对具体靶点与通路的系统分析。本研究构建了完整的“药物-成分-靶点-通路”多维网络,直观呈现了中药多成分、多靶点、协同作用的特点,为理解其“整体调节”优势提供了全新视角。

3.3 中医理论视角的机制阐释

CARAS属中医“鼻鼽”“喘证”范畴,病机以“肺脾两虚、伏痰内蕴”为核心^[30]。补中益气汤以黄芪为君,补中益气、固表升阳;人参、白术、甘草为臣,健脾燥湿;佐以陈皮理气化痰,当归养血和营;使以升麻、柴胡引药上行,全方共奏“培土生金”之效。本研究发现,补中益气汤通过调节TNF、IL-6等炎症核心靶点及PI3K-Akt、Th17分化等通路,抑制炎症反应,恢复免疫平衡,这与中医“益气固表”“扶正祛邪”理念高度契合。例如,调控Th17/Treg平衡对应“扶正以祛邪”,抑制气道重塑体现“健脾化痰”以除“伏痰”,从现代科学角度完整阐释了“培土生金”理论的药理基础。

3.4 研究不足与展望

本研究仍存在以下局限性:首先,本研究为一项基于计算模拟的预测性研究,所有成分、靶点与通路数据均来源于公共数据库,其结果虽具有较高的理论参考价值,但仍需通过体外细胞实验、动物模型及临床试验进一步验证。例如,可对核心成分(如马尔肯久纳醇苯酯、花生四烯酸)进行细胞水平抗炎活性检测。其次,中药复方在煎煮过程中可能发生成分转化,且体内代谢过程复杂,本研究未涉及药代动力学层面的动态分析。此外,本研究未考虑药材配伍比例与剂量效应对药效的影响。后续可通过正交实验设计或系统药理学模型,探究不同配比下的药效差异,为临床优化处方提供依据。

4 结论

补中益气汤通过多组分、多靶点、多通路协同作用,调节免疫炎症网络,改善气道功能,从而治疗CARAS。本研究为中医药“整体调控”理念提供了现代科学依据,并为中药复方研究提供了新思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 文灵楠:研究设计,论文撰写,统计分析;
李海霞:研究指导,论文修改,经费支持;
王媛莎,徐孟怡,吕艺:数据收集

参考文献

- [1] 李明华,解蔚. 过敏性鼻炎-哮喘综合征新概念[J]. 中国临床医生,2006,34(6):4-5.
- [2] 2021 Asthma and Allergic Diseases Collaborators GBD. Global, regional, and national burden of asthma and atopic dermatitis, 1990-2021, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(5): 425-446.
- [3] Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study[J]. Lancet, 2008, 372(9643): 1049-1057.
- [4] Čibirkaitė A, Bubnaitienė V, Hansted E, et al. Quality-of-life assessment in children with mild to moderate bronchial asthma [J]. Medicina, 2024, 60(5): 1-15.
- [5] Janus M, Reid-Westoby C, Pottruff M, et al. Developmental health of Canadian kindergarten children with teacher-reported asthma between 2010 and 2015: a population-level cross-sectional study[J]. Prev Med Rep, 2024, 37(10):1-6.
- [6] Tsuge M, Ikeda M, Tsukahara H. Novel lung growth strategy with biological therapy targeting airway remodeling in childhood bronchial asthma[J]. Children, 2022, 9(8): 1-15.
- [7] 中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会,《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童变应性鼻炎-哮喘综合征中西医结合诊治专家共识(2023)[J]. 中国实用儿科杂志,2023,38(3):168-176.
- [8] 徐璐莹,李萍,吴慧芬. 宣白承气汤联合布地奈德福莫特罗吸入剂对支气管哮喘缓解期合并鼻炎患儿肺功能及相关炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊,2025,43(6):200-203.
- [9] 罗真,张艳梅,王晓燕. 温肺通窍方治疗过敏性鼻炎-哮喘综合征患儿的临床疗效及其气道炎症、辅助性T细胞1/辅助性T细胞2漂移的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2025,20(3):529-534.
- [10] 梁朝祺,隆红艳. 三因制宜在儿童咳嗽变异性哮喘中的应用[J]. 中国中西医结合儿科学,2025,17(1):79-83.
- [11] 高在雯,余枝娟,张建勇. 黄芪多糖减轻哮喘小鼠气道炎症和气道重塑的作用机制[J]. 遵义医科大学学报,2025,48(5):461-470.
- [12] Zhang J, Guan M, Wu S, et al. Astragalus polysaccharide alleviates asthma by modulating gut microbiota and serum metabolomics[J]. Biomed Rep, 2025, 22(1): 12.
- [13] 李姿慧,蔡荣林,孙娟,等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织NF-κB p65, IκBα, IκBβ蛋白及mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(19):108-113.
- [14] 廖一羲,邱志广,王搏,等. 基于网络药理学及分子对接探究川陈皮素止咳、祛痰、平喘作用机制[J]. 中国老年学杂志,2025, 45(9):2136-2144.
- [15] He W, Xu Y, Zhu L, et al. Natural flavonoid nobiletin attenuates allergic asthma via suppression of STAT3/PI3K-AKT and neutrophil extracellular traps[J]. Food Sci Nutr, 2025, 13(10): e71083.
- [16] 宋勤丽,赵鋈,杨楚文,等. 基于文献挖掘的中医治疗儿童过敏性鼻炎用药特点分析[J]. 中国中西医结合儿科学,2024,16(3): 249-253.
- [17] 杨阳. 补中益气汤联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘缓解期临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2024,22(23):156-158.
- [18] 叶沛明,辛明哲,彭文静. 补中益气汤加减治疗对变应性鼻炎患者鼻部症状及炎症因子的影响[J]. 系统医学,2025,10(14):1-5.
- [19] Fattori E, Cappelletti M, Costa P, et al. Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice[J]. J Exp Med, 1994, 180(4): 1243-1250.
- [20] Claesson HE, Odlander B, Jakobsson PJ. Leukotriene B4 in the immune system[J]. Int J Immunopharmacol, 1992,14(3):441-449.
- [21] Fan Y, Yang C, Zhou J, et al. Regulatory effect of glutathione on treg/Th17 cell balance in allergic rhinitis patients through inhibiting intracellular autophagy[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43(1): 58-67.
- [22] Zhao J, Lloyd CM, Noble A. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling[J]. Mucosal Immunol, 2013, 6(2): 335-346.
- [23] Hirai K, Furusho H, Hirota K, et al. Activation of hypoxia-inducible factor 1 attenuates periapical inflammation and bone loss[J]. Int J Oral Sci, 2018, 10(2): 12.
- [24] 兰维娅,马武开,姚血明,等. 来氟米特调控HIF-1α信号通路对类风湿关节炎滑膜细胞自噬的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2024,59(10):1823-1828.
- [25] 唐爱华,倪家宝,陈云. 补中益气汤联合布地奈德喷鼻剂治疗变应性鼻炎临床疗效及对辅助性T细胞1/辅助性T细胞2免疫平衡的影响[J]. 河北中医,2023,45(11):1829-1832.
- [26] 刘中民,朱丽娜. 金水六君煎合补中益气汤对咳嗽变异性哮喘患者肺功能和免疫功能的影响[J]. 光明中医,2020,35(10): 1453-1455.
- [27] 王媛. 孟鲁司特片联合补中益气汤治疗对支气管哮喘缓解期患儿炎症指标、免疫功能的影响[J]. 亚太传统医药,2017,13 (24):146-148.
- [28] 夏雪园,孙麦青. 脐灸疗法联合补中益气汤治疗脾气亏虚型变应性鼻炎42例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2022,31 (17):106-110.
- [29] 刘建辉. 小青龙汤合补中益气汤加减治疗常年性变应性鼻炎 [J]. 河南医学研究,2020,29(8):1472-1473.
- [30] 姚冰,谢静,王孟清,等. 王孟清教授运用“伏邪”理论治疗小儿过敏性鼻炎-哮喘综合征临证撷菁[J]. 现代中西医结合杂志, 2024,33(16):2305-2309.

(收稿日期:2025-10-13 修回日期:2025-12-18)