

基于网络药理学及分子对接技术分析越婢加半夏汤治疗慢性阻塞性肺疾病作用机制

戴灵爱^{1,2}, 周亭君^{1,2}, 邝文健^{1,2}, 郑拓^{1,2}, 罗胜²

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006; 2. 广州市番禺区中医院, 广东 广州 511400

[摘要] 目的: 利用网络药理学及分子对接技术分析越婢加半夏汤治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的作用机制, 并予分子对接辅助验证。方法: 利用中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)获取越婢加半夏汤的有效活性成分并筛选对应靶点; 通过DrugBank、药物靶标数据库(TTD)、人类基因组数据库(GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)获取COPD疾病靶点; 使用Venny图获取疾病药物交集基因; 借助Cytoscape软件及String数据库对交集基因构建成分靶点网络图, 进行蛋白质互作(PPI)网络分析及拓扑分析, 并筛选最相关的核心基因; 通过R语言对交集基因进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析以获取相关生物信息; 最后将活性成分及核心靶点用Amdock进行分子对接验证。结果: 获得越婢加半夏汤有效活性成分124个, 对应靶点241个, 疾病靶点979个, 药物疾病交集基因103个。筛选出槲皮素、木犀草素、山奈酚等关键成分, 肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、趋化因子2(CCL2)等核心靶点。GO功能富集分析共筛选出2 835个条目, 涉及氧化应激、对活性氧的反应等生物过程; KEGG分布在流体剪切应力与动脉粥样硬化、晚期糖基化终末产物-受体(AGE-RAGE)、TNF等信号通路上。分子对接结果显示关键成分与核心靶点分子对接结合能均 <-5 kcal/mol。结论: 越婢加半夏汤可能通过槲皮素、山奈酚、木犀草素等成分作用于TNF、IL-6、IL-1 β 、CCL2等靶点, 调控流体剪切应力与动脉粥样硬化、AGE-RAGE、TNF等信号通路, 降低炎症、氧化应激反应, 治疗COPD。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 越婢加半夏汤; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 23-0227-09

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.23.037

Analysis of Action Mechanism of Yuebi and Banxia Decoction in Treating Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

DAI Ling'ai^{1,2}, ZHOU Tingjun^{1,2}, KUANG Wenjian^{1,2}, ZHENG Tuo^{1,2}, LUO Sheng²

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China; 2. Panyu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 511400, China

Abstract: **Objective:** To analyze the action mechanism of Yuebi and Banxia Decoction in treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on network pharmacology and molecular docking technology, with molecular docking for auxiliary verification. **Methods:** The effective active components of Yuebi and Banxia Decoction and their corresponding targets were obtained and screened using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). COPD disease targets were obtained from DrugBank, Therapeutic Target Database (TTD), GeneCards, and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). A Venn

[收稿日期] 2025-01-09

[修回日期] 2025-11-22

[作者简介] 戴灵爱(1998-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 3108650934@qq.com。

[通信作者] 罗胜(1980-), 男, 教授, 主任中医师, E-mail: tcm2007@163.com。

diagram was used to identify the intersection genes between the disease and the drug. Cytoscape software and the STRING database were used to construct a component–target network diagram for the intersection genes, followed by protein–protein interaction (PPI) network analysis and topological analysis to screen the most relevant core genes. R language was employed to perform Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on the intersection genes to obtain relevant biological information. Finally, molecular docking verification was performed using Amdock for the active components and core targets. **Results:** A total of 124 effective active components of Yuebi and Banxia Decoction were obtained, corresponding to 241 targets, 979 disease targets, and 103 intersection genes between the drug and the disease. Key components such as quercetin, luteolin, and kaempferol were identified, along with four core targets including TNF, IL-6, IL-1 β , and CCL2. GO functional enrichment analysis screened 2 835 entries, involving biological processes such as oxidative stress and response to reactive oxygen species. KEGG pathways were distributed in fluid shear stress and atherosclerosis, advanced glycation end products(AGE)–receptor for AGE (RAGE), tumor necrosis factor (TNF), and other signaling pathways. Molecular docking results showed that the binding energies of key components with core targets were all less than -5 kcal/mol. **Conclusion:** Yuebi and Banxia Decoction may act on targets such as TNF, IL-6, IL-1 β , and CCL2 through components like quercetin, kaempferol, and luteolin, regulating signaling pathways such as fluid shear stress and atherosclerosis, AGE-RAGE, and TNF, thereby reducing inflammation and oxidative stress to treat COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Yuebi and Banxia Decoction; Network pharmacology; Molecular docking; Action mechanism

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种反复发作的、可防治的慢性呼吸系统疾病,以不可逆的进行性气流受限为特征,严重威胁人们的身心健康。慢性炎症在 COPD 疾病的演变过程中始终发挥着不利影响,持续性的炎症致使血管内皮功能损伤,增加肺血管阻力,导致不可逆的肺血管重塑^[1],进而导致右心室负荷异常增大而致死亡,因此及时降低炎症反应对患者的治疗及预后至关重要。目前,对于 COPD 的治疗,西医以抗感染、解痉平喘、化痰等为主,存在长期使用吸入剂造成口腔真菌感染等不良反应^[2]。研究表明,中西医结合治疗 COPD 较单纯西医治疗效果更佳^[3]。COPD 可归属于中医学肺胀、喘咳等范畴。本虚标实之病,以痰为标之始且贯穿始终,应先从痰论治,以截断病势发展。越婢加半夏汤具有清热化痰、宣肺平喘的效果,其作用符合 COPD 的中医治疗思路。临床上虽有颇多越婢加半夏汤治疗 COPD 的报道,但其作用机制尚不明确。本研究通过网络药理学及分子对接技术分析越婢加半夏汤治疗 COPD 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 越婢加半夏汤中药活性成分及靶点筛选 利用中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)筛选越婢加半夏汤中麻黄、生姜、大枣、甘草、半夏的化合物成分,组成之一石膏在 TCMSP 平台检索失败,且考虑到石膏为矿物药,以金属离子居多,不适合进行网络药理学分析,故所有分析均不含石膏这一中药。获取除石膏外的 5 种中药的化合物成分后,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 作为筛选条件得到药物有效活性成分,并获取对应靶点信息,然后利用 Uniprot 数据库下载已被验证的人类基因的注释文件,通过 perl 进行成分靶点信息整合和基因标准化。

1.2 COPD 疾病靶点筛选及药物–疾病交集靶点获取 以“Chronic Obstructive Pulmonary Disease”为检索词在 DrugBank、药物靶标数据库(TTD)、人类基因组数据库(GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)获取疾病靶点,合并去重后再利用 Venny 2.1.0 数据库将标准化后的药物靶点和疾病靶点取交

集,绘制韦恩图。

1.3 中药-成分-疾病-靶点网络构建 利用Perl获取交集靶点与中药活性成分的网络关系数据,并将其导入cytoscape3.8.0软件构建中药-成分-疾病-靶点的网络关系图。并运用CytoHubba计算各节点的degree值,以获取排名前5的主要活性成分。

1.4 蛋白质互作(PPI)网络构建及核心靶点获取 基于String数据库,对交集基因进行PPI网络分析,选择“多种蛋白”,蛋白质种属选择“人类”,置信度(交互分数)为0.9,同时隐藏网络的孤立节点,余参数选择默认值,即可输出PPI信息。并将得到的PPI数据导入Cytoscape软件进行可视化分析,并通过CytoHubba插件中的degree值和MCC算法获取最相关核心靶点。

1.5 基因本体(GO)功能及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 利用R语言软件和“clusterProfiler”“enrichplot”“DOSE”“colorspace”“stringi”“ggplot2”“pathview”等插件包对交集基因进行GO功能和KEGG通路富集分析。GO富集分析各选取TOP10条目绘制柱状图,KEGG富集分析选取TOP20条通路进行气泡图可视化。在本次研究中, $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

1.6 分子对接验证 对经degree和MCC计算分析后的核心靶点以及排名前5的关键成分进行分子对接验证。利用Pubchem数据库下载中药小分子的2D结构,并通过Chem3D软件和pymol对结构进行优化处理,随后通过pymol将其转化成蛋白质结构数据库(PDB)以得到小分子配体。与此同时,利用Uniprot数据库检索核心靶点对应的蛋白,并用PDB获取核心蛋白受体,然后导入pymol进行去除水分子、原始配体等优化处理,最后将小分子配体和处理过的蛋白受体导入Amdock软件进行分子对接验证并计算相应结合能,以分子对接结合能 < -5 kcal/mol表示结合较好。

2 结果

2.1 越婢加半夏汤活性成分与对应靶点 共得到半夏13个,大枣29个,甘草92个,麻黄23个,生姜5个活性成分,共计162个药物有效成分,经去除无靶点成分、基因标准化以及合并去重后,共得到124个药物有效成分,对应241个药物靶点。

2.2 疾病靶点及交集靶点 GeneCards、DrugBank、OMIM、TTD分别检索到COPD疾病靶点728个、

115个、198个、72个,合并去重共得到979个,通过Venny 2.1.0平台获得药物疾病交集靶点103个,见图1。

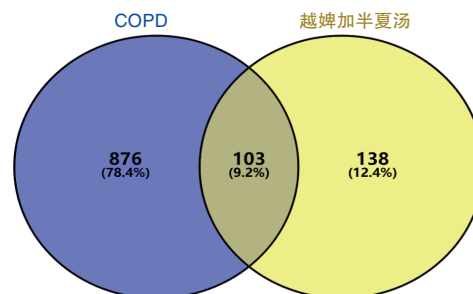
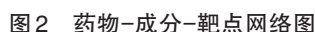


图1 越婢加半夏汤-COPD交集靶点

2.3 中药复方调控网络 将筛选过后的有效成分与交集靶点的网络数据导入Cytoscape3.8.0软件中,构建药物-成分-靶点-疾病的网络关系图见图2。并根据degree值筛选出排名前5的主要活性成分为槲皮素(quercetin)、木犀草素(luteolin)、山奈酚(kaempferol)、7-甲氧基-2-甲基黄酮(7-Methoxy-2-methyl isoflavone)、柚皮素(naringenin),详见表2。

2.4 PPI网络 应用STRING平台输入103个交集靶点,设置high confidence为0.9,同时剔除孤立节点,构建PPI网络图见图3。共得到285条边,97个节点,将其导入Cytoscape3.8.0可视化,见图4。经CytoHubba插件中degree(见图5)及MCC(见图6)算法最终得到核心靶点为肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、趋化因子2(CCL2)。又因为在PPI网络中,度值越大的蛋白在中心关联中起着越重要的作用,以度值大小作为评价指标,前10的靶点从大到小排序分别为信号转导与转录激活因子3(STAT3)、肿瘤蛋白P53(TP53)、TNF、蛋白激酶B1(AKT1)、IL-6、IL-1 β 、雌激素受体1(ESR1)、干扰素 γ (IFNG)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、CCL2,见图7。

2.5 GO及KEGG通路富集分析 见图8、9。GO富集共得到2835条富集结果,其中包括生物过程(BP)2147条,细胞组分(CC)77条,分子功能(MF)161条,各列出前10条进行可视化分析,结果显示这些靶点明显的参与氧化应激反应、对活性氧的反应、对脂多糖的反应、分子的反应细菌源分子等BP,同时富集在膜筏、膜微区、质膜外侧膜等CC之中,根据MF划分,这些基因在DNA结合转录结合因子、细胞



MOLID	成分名称	Degree
MOL000098	槲皮素	74
MOL000006	木犀草素	30
MOL000422	山奈酚	28
MOL003896	7-甲氧基-2-甲基黄酮	16
MOL004328	柚皮素	16

2.6 分子对接 见表3。核心成分槲皮素、木犀草

越婢加半夏汤出自《金匮要略》，是宣肺泄热、降逆、止咳、平喘的经典名方，主治痰热壅肺型肺胀。《金匮要略》载“越婢加半夏汤方，麻黄六两，石膏半斤，生姜三两，大枣十五枚，甘草二两，半夏半升”。方中君药麻黄六两，为麻黄类方中剂量之最，重用其宣肺定喘，发汗解表之功；肺盛不得不麻黄发散，又恐其发越太过，与石膏半斤重镇，寒温并用，制麻黄发扬之性，定喘而不大汗出，石膏

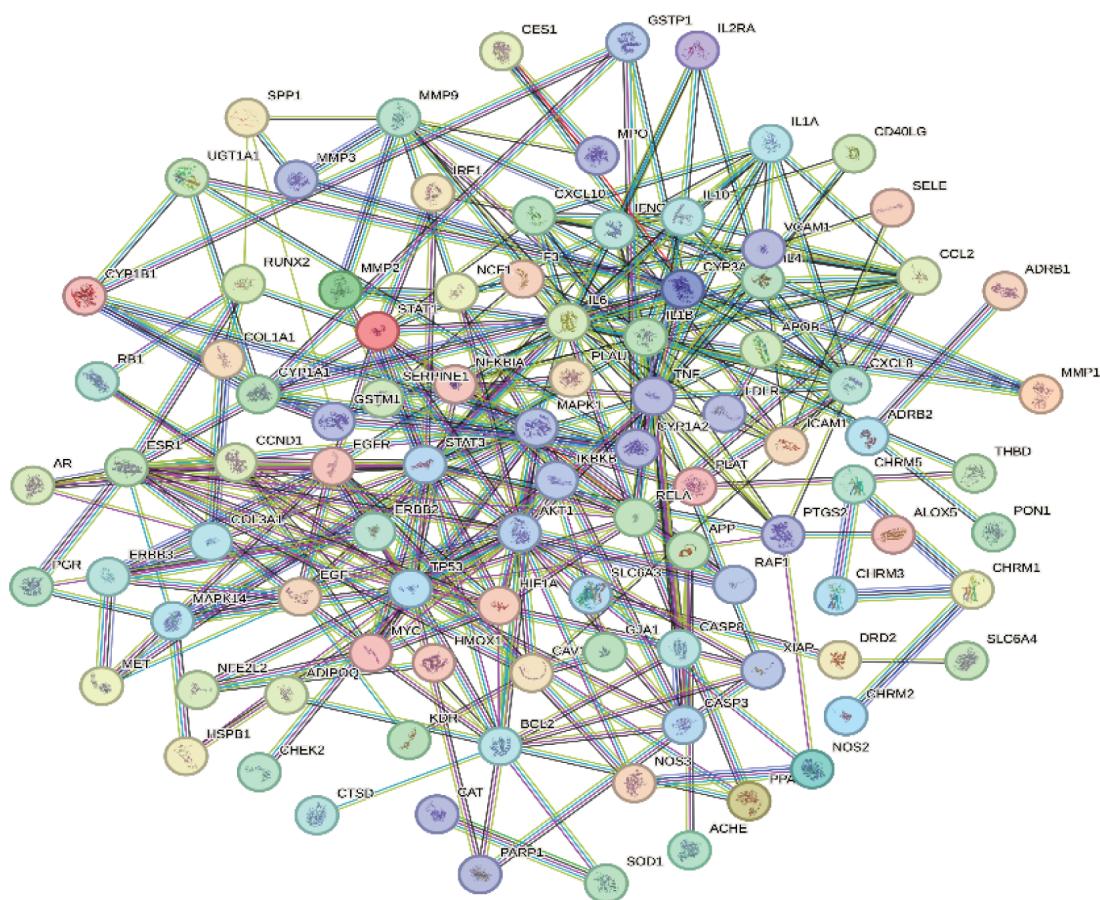


图3 PPI网络图

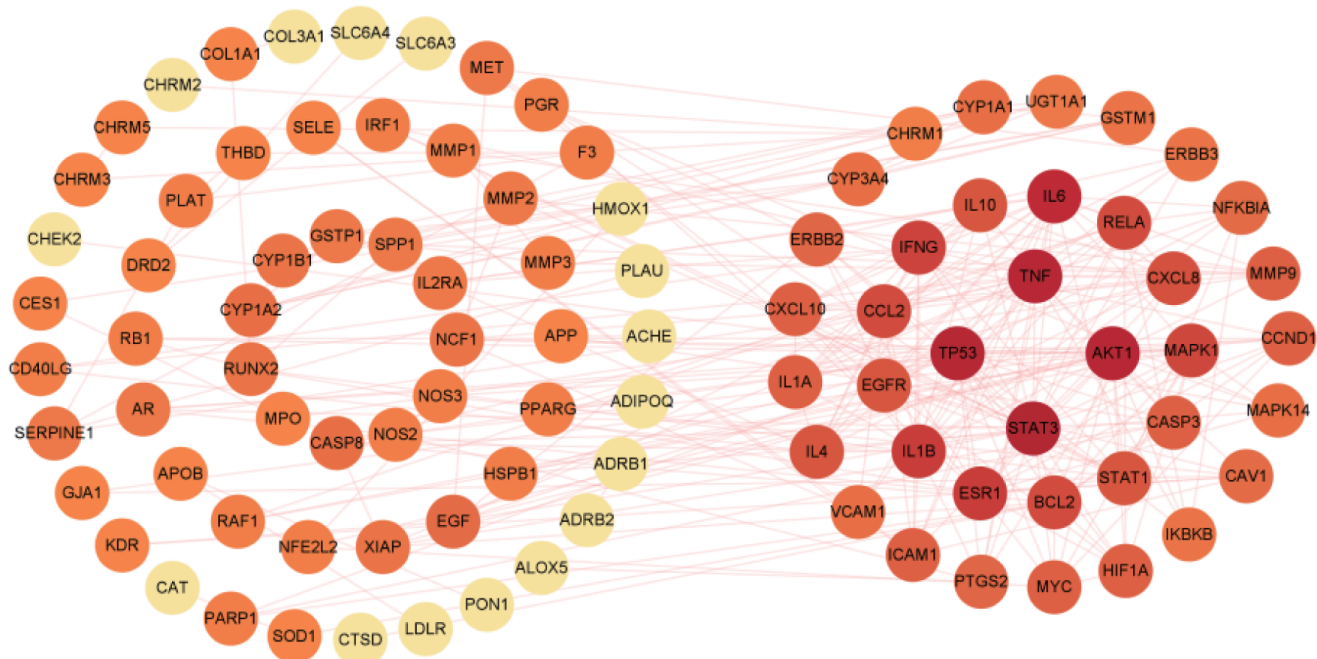


图4 PPI网络图 (high confidence为0.9, 剔除孤立节点)

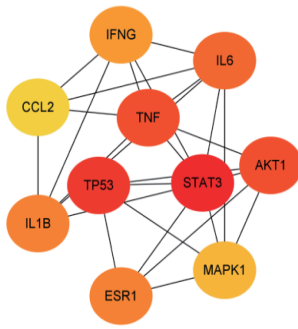


图5 核心靶点图(degree)

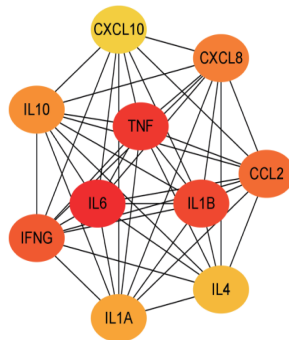


图6 核心靶点图(MCC)

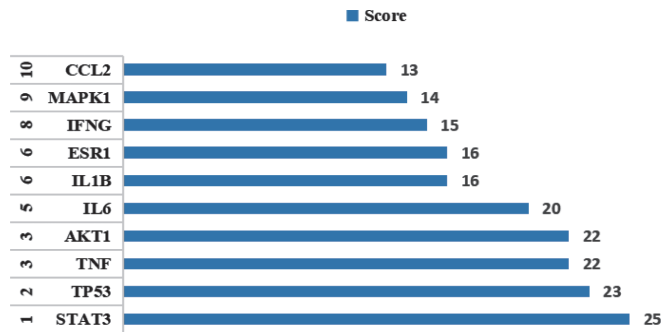


图7 degree值排名前10靶点

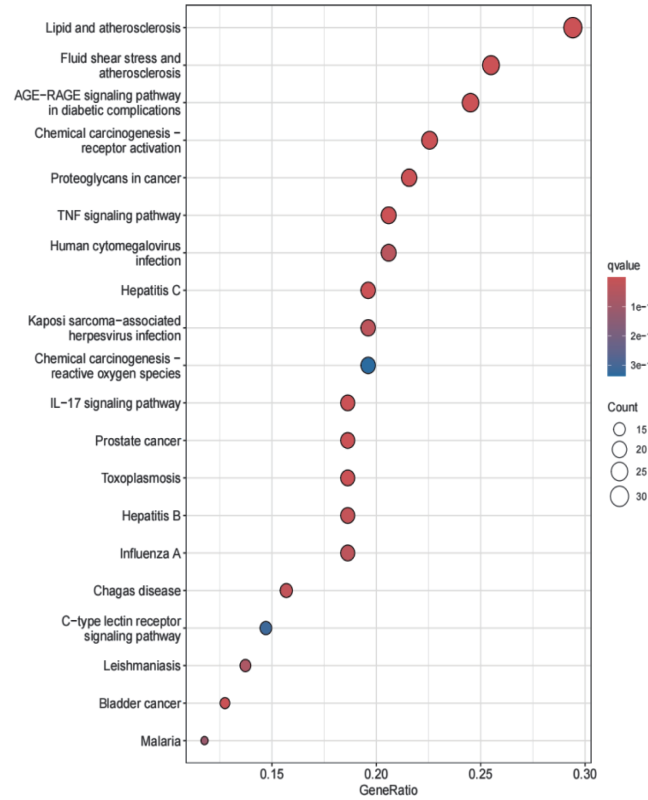


图9 KEGG通路富集分析

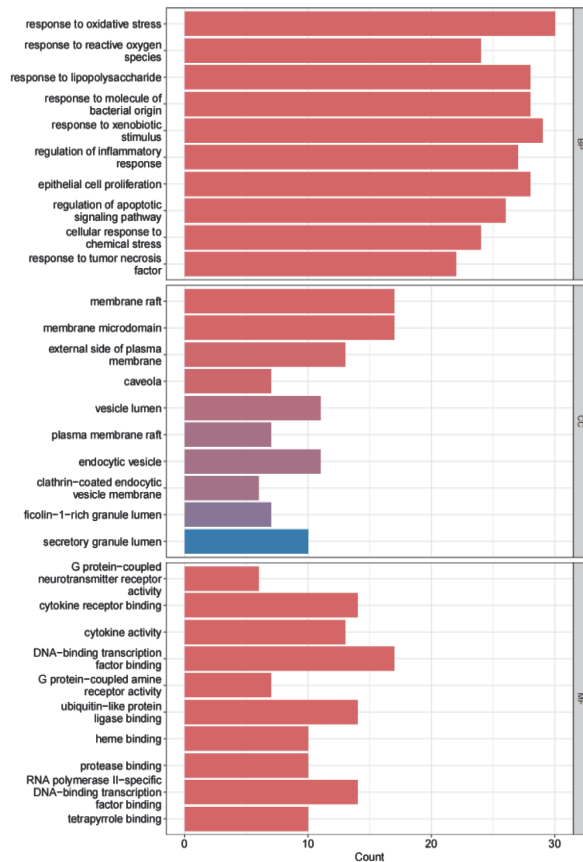


图8 GO富集分析

表3 核心成分与核心靶点分子对接结果

核心靶点	核心成分	PDB ID	结合能(kcal/mol)
TNF	槲皮素	4Y60	-8.16
TNF	木犀草素	4Y60	-7.92
TNF	山奈酚	4Y60	-8.50
TNF	7-甲氧基-2-甲基黄酮	4Y60	-9.51
TNF	柚皮素	4Y60	-7.71
IL-6	槲皮素	1IL6	-7.50
IL-6	木犀草素	1IL6	-7.50
IL-6	山奈酚	1IL6	-7.40
IL-6	7-甲氧基-2-甲基黄酮	1IL6	-6.90
IL-6	柚皮素	1IL6	-6.80
IL-1β	槲皮素	8RYS	-6.90
IL-1β	木犀草素	8RYS	-6.50
IL-1β	山奈酚	8RYS	-6.90
IL-1β	7-甲氧基-2-甲基黄酮	8RYS	-6.40
IL-1β	柚皮素	8RYS	-6.80
CCL2	槲皮素	4ZK9	-7.90
CCL2	木犀草素	4ZK9	-7.10
CCL2	山奈酚	4ZK9	-7.80
CCL2	7-甲氧基-2-甲基黄酮	4ZK9	-6.80
CCL2	柚皮素	4ZK9	-7.10

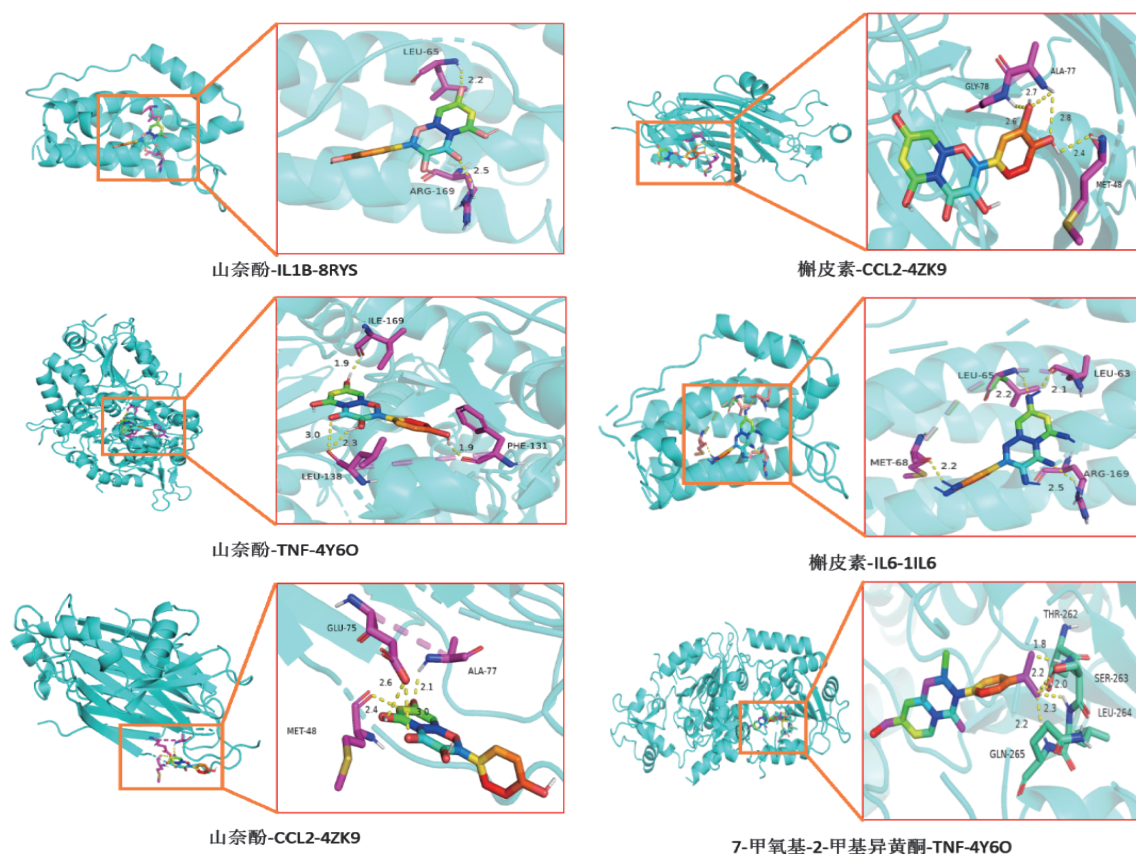


图10 分子对接可视化图

气味辛凉，利肺中壅塞之气，解肺中郁结之热，清阳明上冲之热；生姜、半夏降逆散水祛痰；大枣、甘草安中补虚，祛邪而不忘扶正。诸药合用，共达肺脾同治，标本兼治之意，使肺脏通调水道之功得以正常运转；痰液顺利排出的原动力脾气得以增强。临床上，该方被用于治疗具有“咳、喘、目如脱状、脉浮大”等越婢加半夏汤指征的肺部感染、呼吸衰竭、肺心病、支气管哮喘等急危重症^[4]。

为深入研究越婢加半夏汤治疗 COPD 的作用机制，本文通过网络药理学方法获取了越婢加半夏汤治疗 COPD 潜在的 124 个药物有效成分和 103 个交集靶点。degree 值前 5 的活性成分槲皮素(queracetin)、木犀草素(luteolin)、山奈酚(kaempferol)、7-甲氧基-2-甲基黄酮(7-Methoxy-2-methyl isoflavone)、柚皮素(naringenin)可能是治疗 COPD 的主要活性成分。现代药理学研究表明，槲皮素具有良好的抗 COPD 作用，这可能与抗氧化、抗炎、免疫调节、线粒体自噬调节、抗衰老和肠道微生物调节机制有关^[5]。槲皮素可以通过显著地降低 COPD 大鼠的 TNF- α 和

TGF- β 1 的表达水平，有效降低下游促凋亡因子半胱天冬酶(Caspase)-3 和 Caspase-9 的活性，从而抑制肺泡细胞凋亡发生和降低炎症水平^[6]；同时，槲皮素也可以通过改变血管重塑显著逆转肺动脉高压的形成^[7]。槲皮素还可通过下调 AGE-RAGE 通路中的关键蛋白 IL-6、AGEs、RAGE 及相应 mRNA 表达，抑制慢性支气管炎小鼠的肺部炎症反应，减少痰液的分泌^[8]。木犀草素利用自身抑制巨噬细胞磷酸化控制 COPD 患者的 TNF- α 等炎症因子水平，改善肺功能^[9-10]。山奈酚可明显上调乙二酸酶 1(Glo1) 的活性从而降低 AGEs 含量，减少核因子(NF)- κ B 的表达^[11]，可推测出山奈酚也可通过 AGE-RAGE 通路调控炎症反应。柚皮素可以通过覆盖糖基化位点、清除自由基和还原 Fe³⁺抑制 AGEs 的形成，并显著抑制对羧甲基赖氨酸(CML)诱导的 IL-6 和 TNF- α 水平，进而保护细胞炎症损伤^[12]。炎症、氧化应激及蛋白酶/抗蛋白酶失衡是 COPD 致病三联征^[13]。由此可知，越婢加半夏汤可以通过多种成分抑制肺部炎症、减轻氧化应激反应治疗 COPD。

通过 PPI 拓扑 2 种算法分析, 获得 TNF、IL-6、IL-1 β 、CCL2 是越婢加半夏汤治疗 COPD 的核心靶点。TNF、IL-6、IL-1 β 和 CCL2 代表了广泛的炎症介质和途径, 前三者以及 STAT3 更是在慢性不可控炎症反应中发挥着中心作用^[14]。TNF 尤其是 TNF- α 是 COPD 疾病中被研究最多的因子, 更是 COPD 的易感基因^[15]。研究表明, TNF 与 COPD 有一定的联系, 甚至与肺气肿发生发展演变密切相关^[16]。IL-6 是 IL-6 放大器机制(IL-6 Amp)通过 STAT3-NF- κ B 协同作用而产生, 又反向激活 STAT3, 因此 IL-6-STAT3 被认为是治疗炎症性疾病的主要靶点, 而 IL-6 的分泌增多又通过 TNF- α 刺激巨噬细胞、中性粒细胞的活性来提高细胞毒性, IL-6 的过表达易导致内皮血管细胞损伤, 形成局部组织损伤^[14]。CCL2 显著参与肺部炎症性疾病^[17], 是召集和维持中性粒细胞的重要环境信号^[18]。IL-1 β 是一种促炎因子和免疫反应调节因子, 被认为是烟雾引起的炎症和 COPD 发生的重要介质, IL-1 β 的表达与 COPD 的严重程度相关, 原因可能是它可以促进炎症细胞从血液朝向炎症组织, 调节细胞外基质, 诱导多种炎症介质如 IL-6、IL-8、TNF- α 的表达, 促进炎症细胞的分化等导致炎症的发生^[19]。研究发现越婢加半夏汤联合西医常规治疗可降低 COPD 患者 IL-6、TNF、IL-1 β 、NF- κ B 水平, 具有明显的抗炎效果, 临床疗效显著^[20-21]。推测越婢加半夏汤可以通过调控 IL-6、TNF、IL-1 β 、CCL2 等为代表的炎症因子达到治疗 COPD 的目的。又因为 AGE-RAGE 结合可激活炎症进展、细胞凋亡等多种相关信号通路^[22], RAGE 及其配体的协同作用又可激活 NF- κ B 从而介导炎症反应^[23], NF- κ B 激活和持续的炎症反应进一步加速氧化应激和病理后果, 使氧化应激发展成为病理临界事件。

GO 和 KEGG 富集结果显示越婢加半夏汤可能通过 AGE-RAGE 信号通路上的相关蛋白表达改善 COPD。AGEs 是一种在人体内以脂肪、蛋白质、核酸以及还原糖(大部分为葡萄糖)等为原料通过催化化学反应生成的有机化合物, 它是 COPD 的危险因素, 尤其是在急性加重期; RAGE 是 AGEs 的受体, 它是一种多配体细胞表面分子免疫球蛋白超家族受体, 在其胞域内能够结合于多种信号分子, 而发挥信号传导作用, RAGE 在健康者体内呈低表达状态, 但在高糖、炎症等病理变化下, 表达量会有所上升,

RAGE 与氧化应激和炎症反应密切相关, 尤其在肺中高度表达^[24-26]。研究发现暴露于烟雾中的小鼠过表达 RAGE, 并且 ROS 释放增多, 引起肺气肿的发生发展, 提示 RAGE 可能是肺气肿形成的新靶点^[27]。AGE、RAGE 两者的结合可以通过激活或者下调下游信号通路, 导致各级炎症因子的表达。可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)是 RAGE 的变体, 但是它与 RAGE 发挥着截然不同的功能, 其原因是 sRAGE 可通过竞争性抑制 RAGE 优先结合 AGEs, 使其无法完成细胞内信号传导, 从而减轻炎症反应, 因此对细胞损伤具有一定的保护作用^[28-29], 能负向调节 AGEs 受体依赖的致病作用。健脾益胃化痰法治疗 COPD 急性加重期的研究, 提示降低 sRAGE 水平可能是治疗的一个新思路^[30]。同时也有研究表明, sRAGE 越低, 肺气肿程度越严重, 提示 sRAGE 可成为评价 COPD 肺气肿程度的有效循环标志物^[31]。由此推测越婢加半夏汤治疗 COPD 可能是通过 AGE-RAGE 通路实现治疗作用的, 抑制 AGE-RAGE 通路相关蛋白 AGE、RAGE、sRAGE 的水平可能成为治疗 COPD 的一种潜在机制。分子对接结果表明, 本研究筛选出的关键成分与核心靶点均结合稳定。

综上, 网络药理学研究发现越婢加半夏汤治疗 COPD 具有多成分、多靶点、多通路的综合调控特点, 主要包括抑制炎症、减轻氧化应激反应、调节细胞凋亡 3 个方面, 可能与介导 AGE-RAGE 信号通路有关。

[参考文献]

- [1] BLANCO I, TURA-CEIDE O, PEINADO V I, et al. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020, 15: 1315-1324.
- [2] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医结合诊治专家共识(2021)[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(11): 1281-1290.
- [3] 郝正华, 张虹. 慢性阻塞性肺疾病中医治疗进展[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(6): 1376-1378.
- [4] 熊兴江. 基于重症病例及现代病理生理机制的越婢加半夏汤方证条文内涵解读及其治疗重症肺部感染、慢性阻塞性肺疾病急性加重、呼吸衰竭等急危重症体会[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(22): 6235-6240.
- [5] DING K X, JIANG W, ZHAN W L, et al. The therapeutic

- potential of quercetin for cigarette smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review[J]. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2023, 17: 17534666231170800.
- [6] 魏萍, 陈志斌, 王春娥, 等. 槲皮素对慢性阻塞性肺疾病大鼠的保护作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(21): 2570-2575.
- [7] MORALES-CANO D, MENENDEZ C, MORENO E, et al. The flavonoid quercetin reverses pulmonary hypertension in rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114492.
- [8] WANG C C, KANG L, ZUO B L, et al. Gleditsiae sinensis fructus Pills combined with Jujubae fructus attenuate chronic bronchitis via regulation of AGE-RAGE signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117191.
- [9] 唐文辉, 朱荣辉, 李远航, 等. 木犀草素对 COPD 患者血清 TNF- α 及肺功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(30): 64-67.
- [10] 朱荣辉. 木犀草素对稳定期 COPD 患者血清炎症细胞因子及肺功能的影响评价[J]. *北方药学*, 2015, 12(2): 96-97.
- [11] 梁超, 杨暑晨, 许言午, 等. 基于 AGEs-RAGE 轴探讨左归丸有效成分对衰老骨髓间充质干细胞的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(5): 1092-1096.
- [12] 周慧娴. 基于 AGEs/RAGE/NF- κ B 途径的玳玳花柚皮素对 AGEs 及其细胞炎性损伤的抑制作用与机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2024.
- [13] FISCHER B M, PAVLISKO E, VOYNOW J A. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2011, 6(1): 413-421.
- [14] HIRANO T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. *International Immunology*, 2021, 33(3): 127-148.
- [15] ZHANG L, GU H, GU Y H, et al. Association between TNF- α -308 G/A polymorphism and COPD susceptibility: a meta-analysis update[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2016, 11: 1367-1379.
- [16] TANAKA G, SANDFORD A J, BURKETT K, et al. Tumour necrosis factor and lymphotoxin A polymorphisms and lung function in smokers[J]. *The European Respiratory Journal*, 2007, 29(1): 34-41.
- [17] ROSE C E, SUNG S-S J, FU S M. Significant involvement of CCL2(MCP-1) in inflammatory disorders of the lung[J]. *Microcirculation*, 2003, 10(3-4): 273-288.
- [18] MA T, TANG Y, WANG T L, et al. Chronic pulmonary bacterial infection facilitates breast cancer lung metastasis by recruiting tumor-promoting MHCIIhi neutrophils[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 296.
- [19] XIE Z K, HUANG Q P, HUANG J, et al. Association between the IL1B, IL1RN polymorphisms and COPD risk: a meta-analysis[J]. *Scientific Reports*, 2014, 4(1): 6202.
- [20] 钮静, 王小斌, 王海英. 越婢加半夏汤对 AECOPD 患者的复发风险及活动能力和生活质量的影响[J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(4): 265-269.
- [21] 王猛, 唐志宇, 左玲, 等. 越婢加半夏汤治疗痰热郁肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期的中医证候疗效及对患者血清炎症指标的影响[J]. *河北中医*, 2021, 43(3): 404-409.
- [22] EL-FAR A H, SROGA G, JAOUNI S K A, et al. Role and Mechanisms of RAGE-Ligand Complexes and RAGE-Inhibitors in Cancer Progression[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(10): 3613.
- [23] HUDSON B I, LIPPMAN M E. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease[J]. *Annual Review of Medicine*, 2018, 69(1): 349-364.
- [24] WU X Q, ZHANG D D, WANG Y N, et al. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2021, 171: 260-271.
- [25] SHARMA A, KAUR S, SARKAR M, et al. The AGE-RAGE Axis and RAGE Genetics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2021, 60(2): 244-258.
- [26] 黄妙毅, 刘志燕, 刘安. 慢性阻塞性肺疾病患者 sRAGE 与 AGEs 水平变化及意义[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(9): 1678-1680.
- [27] POUWELS S D, HESSE L, WU X, et al. LL-37 and HMGB1 induce alveolar damage and reduce lung tissue regeneration via RAGE[J]. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2021, 321(4): L641-L652.
- [28] HOU C, ZHAO H, LIU L, et al. High mobility group protein B1 (HMGB1) in Asthma: comparison of patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy controls[J]. *Molecular Medicine(Cambridge, Mass)*, 2011, 17(7-8): 807-815.
- [29] DI CANDIA L, SAUNDERS R, BRIGHTLING C E. The RAGE against the storm[J]. *The European Respiratory Journal*, 2012, 39(3): 515-517.
- [30] 巴提曼·克烈斯, 阿依古丽·艾尔肯, 贾慧英, 等. 健脾益胃化痰法对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰湿阻肺证患者肺功能及诱导痰嗜酸性粒细胞、可溶性晚期糖基化终末产物受体水平的影响[J]. *河北中医*, 2022, 44(7): 1094-1097.
- [31] 马红红, 王曦, 谢欣芸, 等. 血清 sRAGE 联合肺功能及肺 HRCT 预测慢性阻塞性肺疾病发生非小细胞肺癌风险的价值[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(7): 457-463.
- [责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]