

基于网络药理学及临床研究探讨运脾化痰通窍方对儿童腺样体肥大的治疗作用

张奕星^{1,2}, 刘安琪¹, 王淑敏¹, 李雪军¹, 姜之炎^{1*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院儿科, 上海 200032; 2. 浙江中医药大学附属丽水市中医院儿科, 浙江丽水 323900)

摘要: 目的 通过网络药理学及临床研究探索运脾化痰通窍方治疗儿童腺样体肥大(AH)的核心靶点及通路, 分析“运脾治鼻”理论的可能作用机制。方法 通过TCMSP等数据平台筛选运脾化痰通窍方活性成分及相关靶点,

Cytoscape软件构建“药物-成分-靶点”可视化网络图, OMIM等数据库检索儿童AH疾病相关靶点, STRING数据库构建运脾化痰通窍方治疗儿童AH的PPI网络, 筛选核心靶点并进行富集分析, 最后构建“药物-靶点-通路”网络。通过Western blot法检测治疗前后患者血单核细胞中SIRT3、AMPK、p-AMPK蛋白表达, 验证网络药理学预测结果。

结果 得到运脾化痰通窍方药物相关靶点264个、儿童AH疾病相关靶点337个、“药物-疾病”交集靶点94个, 筛选出运脾化痰通窍方治疗儿童AH核心靶点47个。运脾化痰通窍方主要活性成分为槲皮素、山柰酚、β-谷甾醇等。GO富集分析得出运脾化痰通窍方主要参与的生物学过程有细胞对脂质的反应、辐射响应等, 与该方治疗AH相关的细胞成分有囊泡腔、转录调节因子复合物等, 相关靶点治疗AH的功能集中在细胞因子受体结合、激酶结合等; KEGG富集分析主要集中于各类炎症通路、细胞凋亡、HIF信号通路、AMPK信号通路等。临床研究表明, 观察组总有效率高于对照组($P<0.01$); Western blot显示, 疗程结束后患者血单核细胞内SIRT3、AMPK、p-AMPK蛋白表达上调($P<0.01$), 以观察组更明显($P<0.05$), 并且观察组p-AMPK/AMPK比值较对照组低($P<0.05$)。结论 以“运脾治鼻”为指导思想的运脾化痰通窍方通过多靶点、多通路治疗儿童AH, 其主要机制集中在抗炎、免疫调节、抗氧化等方面, SIRT3/AMPK信号通路可能是有效靶标。

关键词: 运脾化痰通窍方; 儿童腺样体肥大; 网络药理学; 临床研究; SIRT3/AMPK信号通路

中图分类号: R285.5; R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)10-3476-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.049

腺样体是咽淋巴环的组成部分, 含有大量淋巴滤泡和免疫细胞, 是呼吸道免疫屏障的第一道防线^[1], 生理情况下随年龄而增长, 5~8岁达峰值, 后逐渐自然萎缩^[2]。反复感染等外界因素刺激能造成腺样体淋巴组织增生, 即腺样体肥大(adenoidal hypertrophy, AH), 儿童“肺脏尤娇”的特点, 更易受外界病原体侵袭, 从口鼻而入诱发本病, 导致鼻塞、夜眠打鼾、张口呼吸等临床症状, 甚或影响肺、心、脑等组织器官的正常功能活动^[3], 危害儿童健康。流行病学统计其患病率可达34.46%^[4], 故AH是儿童时期常见的呼吸系统疾病之一。目前对本病治疗以手术切除为主, 辅助药物主要有鼻用激素、抗组胺药等, 均存在一定不良反应, 故越来越多家长寻求中医治疗。

在中医基础理论中, 鼻居土位而属脾, 脾肺又为母子之脏, 在气的生成运行及水液代谢方面相辅相依^[5]。上海

中医药大学附属龙华医院姜之炎教授认为本病的主要病理因素在于“痰”, 脾为生痰之本源, 本病病机在于“脾虚痰阻”, 姜教授“运脾治鼻”理论^[6]通过运脾调理痰之本源, 自创运脾化痰通窍方, 该方治疗儿童AH临床疗效明确^[7-8], 对其作用机制的研究也正在逐步开展。网络药理学作为研究中药复方机制的方法之一, 通过梳理疾病、药物有效成分、治疗靶点及治疗通路之间的网络关系, 可较全面地反映中药复方治疗疾病的可能机制, 这与中医整体观念相一致。因此, 本研究借助网络药理学探索运脾化痰通窍方治疗儿童AH的可能靶点和通路, 并进行临床验证, 以期阐明“运脾治鼻”理论的科学性。

1 资料与方法

1.1 网络药理学

1.1.1 运脾化痰通窍方活性成分筛选及相关靶点预测 以

收稿日期: 2023-06-16

基金项目: 国家自然科学基金(82174433); 浙江省中医药科技计划项目(2024ZL204)

作者简介: 张奕星(1988—), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向为中医药治疗儿童鼻病。Tel: 18358805230, E-mail: ybjzjyx@163.com

*通信作者: 姜之炎(1960—), 女, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药治疗儿童多发病。Tel: 18917763072, E-mail: lhjzycm@163.com

运脾化痰通窍方组成药材“石菖蒲”“苍术”“辛夷”“甘草”“浙贝母”“黄芩”“丝瓜络”“夏枯草”“薏苡仁”“牡蛎”为关键词，通过中医药分子机制生物信息学分析平台（BATAMAN-TCM，<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm>）、中医综合数据库（TCMID，<http://www.megabionet.org/tcmid/>）及中药系统药理学数据库（TCMSP，<https://tcmsp.com/tcmspsearch.php>）进行检索，得到各药材主要化学成分，根据药动学（ADME）参数，设定口服生物利用度（oral bioavailability, OB） $\geq 30\%$ 、类药性（drug-likeness, DL） ≥ 0.18 、 $P < 0.05$ 、Scorecutoff >20 为筛选条件^[5]，获得活性较高的有效成分及其作用靶点，并参考文献[9]报道补充未在数据库中收录的丝瓜络化学成分。去除重复数据，并通过全球蛋白资源数据库（Uniprot，<https://www.uniprot.org/>）对作用靶点进行标准化。

1.1.2 运脾化痰通窍方“药物-成分-靶点”可视化网络图构建 创建包含药物、成分、靶点之间相互关系的“network”文件及提示节点类型的“type”文件，将其导入Cytoscape 3.9.1软件，构建运脾化痰通窍方“药物-成分-靶点”网络关系图，并利用软件进行网络拓扑分析，探索药物、活性成分与靶点之间的关系。

1.1.3 儿童AH相关靶点检索 通过疾病相关的基因及突变位点数据库（DisGeNET，<https://www.disgenet.org/>）、人类孟德尔遗传病数据库（OMIM，<https://www.omim.org/>）、药物数据库（DrugBank，<https://go.drugbank.com/>）及基因数据库（GeneCards，<https://www.genecards.org/>），以“adenoid hypertrophy”“adenoid vegetation”为关键词分别进行检索，合并各个数据库靶点资料后剔除相同靶点，使用Uniprot数据库对靶点进行规范，最终获得与AH相关靶点。

1.1.4 运脾化痰通窍方治疗儿童AH核心靶点的PPI网络构建 取运脾化痰通窍方药物相关靶点和AH疾病相关靶点交集，绘制韦恩图，得到“疾病-药物”交集靶点基因，将其提交STRING数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI）分析，并根据各基因靶点度值（Degree），取大于中位数的最核心靶点，再次导入STRING数据库进行核心靶点的PPI网络分析。

1.1.5 运脾化痰通窍方治疗儿童AH核心靶点的富集分析 将运脾化痰通窍方治疗儿童AH的核心靶点录入Metascape数据平台^[10]，默认“Min Overlap”为3，进行京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG）富集分析及基因本体（gene ontology, GO）富集分析，后者包括生物过程（biological process, BP）、细胞组成（cellular component, CC）和分子功能（molecular function, MF）。富集分析结果通过“微生信”在线平台进行可视化，将GO富集分析结果绘制条状图，KEGG通路富集分析结果绘制气泡图。

1.1.6 运脾化痰通窍方治疗儿童AH的“药物-靶点-通

路”网络构建 将KEGG富集结果、核心靶点及药物的“network”文件导入Cytoscape 3.9.1软件，构建“药物-靶点-通路”网络，并进行网络拓扑属性分析。

1.2 临床研究

1.2.1 一般资料 2022年3月至2023年2月收治于上海中医药大学附属龙华医院儿科的71例AH患者，根据随机双盲原则分为观察组（36例）及对照组（35例），研究通过上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会批准（伦理审批号2021LCSY113号）。采用随机双盲研究方法，将符合标准的患者分为观察组和对照组并进行二级编盲，所有盲底资料密封保存。当所有患者完成临床观察后，进行一级揭盲，对数据进行统计分析并对结果做出判断后，进行二级揭盲。

1.2.2 纳入标准 符合AH诊断标准^[11]，鼻内窥镜检查提示腺样体阻塞后鼻孔50%以上或鼻咽侧位影像学检查提示A/N ≥ 0.71 ；符合脾虚痰阻证辨证标准^[12]；年龄3~12岁，男女不拘；患者家属签属知情同意书，并能够配合。

1.2.3 排除标准 IV度腺样体肥大严重影响睡眠；有严重的鼻中隔偏曲，因鼻息肉、肥胖、喉部上气道神经肌肉紧张、气管疾病等原因所致呼吸不畅；伴有严重的肝肾疾病、血液系统疾病、内分泌疾病、心血管疾病、神经系统疾病；对方中药物过敏或过敏体质（对2种及以上食物或药物过敏）；正参加其他药物临床试验。

1.2.4 治疗手段 观察组采用运脾化痰通窍方颗粒剂联合孟鲁司特安慰剂，对照组采用孟鲁司特钠咀嚼片联合运脾化痰通窍方安慰剂。中药服用方法为3~6岁，每天2次，每次2/3剂；7~14岁，每天2次，每次1剂。孟鲁司特服用方法为3~4岁，每次4mg；5~12岁，每次5mg，每晚睡前口服。2组疗程均为12周。

运脾化痰通窍方药物由麸炒苍术、炒薏苡仁、辛夷、夏枯草、生黄芩、丝瓜络、石菖蒲各5g，象贝3g，生牡蛎9g，生甘草2g组成，剂型为颗粒剂，其安慰剂由四川新绿色药业科技发展股份有限公司生产并提供，成分为辅料加1/10原方（药品GMP号SC20150037）。孟鲁司特钠咀嚼片（国药准字H20083372）及其安慰剂均由鲁南贝特制药有限公司生产并提供。

1.2.5 疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[13]，基于尼莫地平法，AH疾病疗效积分为主要症状积分、次要症状积分及腺样体肥大程度分级量化积分之和，其中主要症状包括鼻塞、打鼾、张口呼吸，次要症状包括精神、面色、睡眠、食欲、大便，根据其严重程度予以分级量化评分，正常计为0分，轻度计为2分，中度计为4分，重度计为6分。腺样体肥大程度分级量化以鼻咽侧位片A/N值为标准， ≤ 0.60 计为0分， $0.61\sim 0.70$ 计为2分， $0.71\sim 0.80$ 计为4分， >0.80 计为6分。疗效标准分为痊愈（治疗后总积分减少 $\geq 95\%$ ）、显效（ $70\% \leq \text{总积分减少} < 95\%$ ）、有效（ $30\% \leq \text{总积分减少} < 70\%$ ）、无效（总积分减少 $< 30\%$ ），总有效率=〔（痊愈例数+显效例数+

有效例数) /总例数] ×100%。

1.2.6 检测指标 于治疗前及疗程结束后取患者新鲜全血，抗凝，严格按照人外周血单个核细胞分离液说明书提取外周血单核细胞，于-80℃下保存。Western blot法检测血中沉默调节蛋白3 (recombinant sirtuin 3, SIRT3)、磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、磷酸化AMPK (phospho-AMPK, p-AMPK) 蛋白表达，重复3次。

1.2.7 统计学分析 通过SPSS 21.0软件进行处理，计量资料正态分布且方差齐时以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用LSD法；资料偏态分布或方差不齐时组间比较采用秩和检验 (Kruskal-Wallis法)，两两比较采用Nemenyi法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 网络药理学

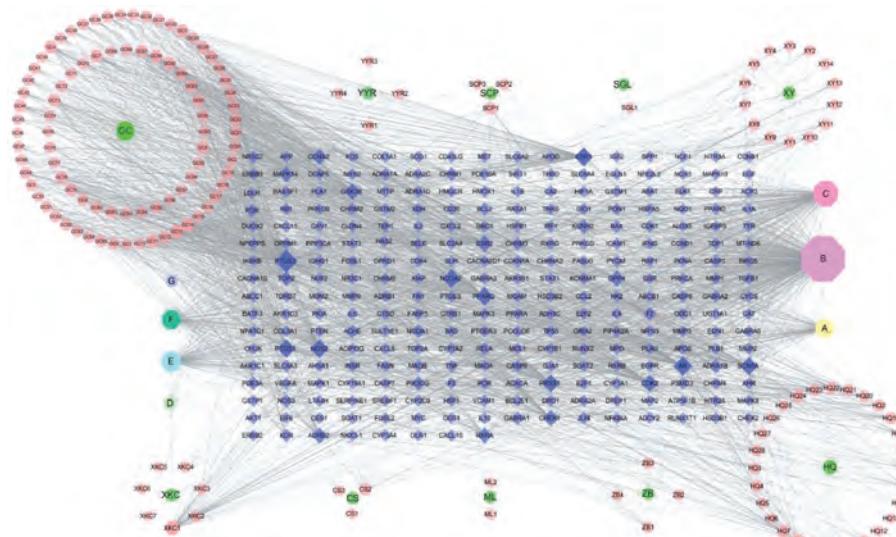
2.1.1 运脾化痰通窍方成分及靶点获取 筛选得到有效成分为苍术4种，标记为CS1~CS3；薏苡仁6种，标记为YYR1~YYR4；辛夷15种，标记为XY1~XY14；石菖蒲4种，标记为SCP1~SCP3；黄芩32种，标记为HQ1~HQ28；夏枯草11种，标记为XKC1~XKC7；丝瓜络1种，标记为SGL1；牡蛎3种，标记为ML1~ML2；浙贝母5种，

标记为ZBM1~ZBM4；甘草88种，标记为GC1~GC85，部分为2种以上药物共有，可能为核心成分，故予另外标记，见表1。根据有效成分预测靶点，苍术有效成分作用靶点55个，薏苡仁28个，辛夷30个，石菖蒲72个，黄芩115个，夏枯草196个，丝瓜络3个，牡蛎143个，浙贝母45个，甘草219个，去重并经Uniprot统一校正后，共获得药物相关靶点264个。

表1 药物共同有效成分

编号	成分	药物	标记
MOL000173	汉黄芩素	苍术、黄芩	A
MOL000098	槲皮素	甘草、夏枯草、牡蛎	B
MOL000422	山柰酚	甘草、夏枯草、石菖蒲	C
MOL000359	谷固醇	甘草、黄芩、薏苡仁	D
MOL000358	β -谷甾醇	夏枯草、黄芩、浙贝	E
MOL000449	豆甾醇	夏枯草、黄芩、薏苡仁	F
MOL001494	二烯酸乙酯	薏苡仁、辛夷	G

2.1.2 运脾化痰通窍方“药物-成分-靶点”网络构建 网络关系图中共有435节点(包含10种中药、161种活性成分和264个靶点)与2922条关系，其主要活性成分为槲皮素(度值为435)、山柰酚(度值为176)、 β -谷甾醇(度值为105)、豆甾醇(度值为188)、汉黄芩素(度值为86)，见图1。



注：圆形为中药，六边形为有效成分，菱形为靶点，八边形为共有成分，标记方法参考“2.1”项。节点面积及色度代表其度值，面积越大，颜色越深，节点越重要。

图1 运脾化痰通窍方“药物-成分-靶点”网络图

2.1.3 儿童AH相关靶点获取 从GeneCards数据库中得到疾病相关靶点1369个，根据既往经验^[5]分别设Score>6.56、Score>3.82的靶点作为潜在靶点，进一步结合其他数据库进行补充、合并及去重，最终得到337个，运用R语言将其取交集并绘制韦恩图，得到“药物-疾病”交集靶点94个，见图2。

2.1.4 运脾化痰通窍方治疗儿童AH的PPI网络构建及核心靶点筛选 通过STRING数据库对94个交集靶点作PPI

网络分析，共有94个点、2140条相互关系，根据各靶点度值取中位数46，共筛选出47个靶点、977条相互关系，见图3。再导入Cytoscape 3.9.1软件进行拓扑分析(面积越大，颜色越深，靶点越重要)，见图4。

2.1.5 运脾化痰通窍方治疗儿童AH靶点功能与通路富集分析 GO富集分析如图5所示，横坐标代表富集名称，而纵坐标为 $-\lg P$ 值，代表富集的大小，数值越大，通路越富集。由此可知，运脾化痰通窍方主要参与的生物学过程

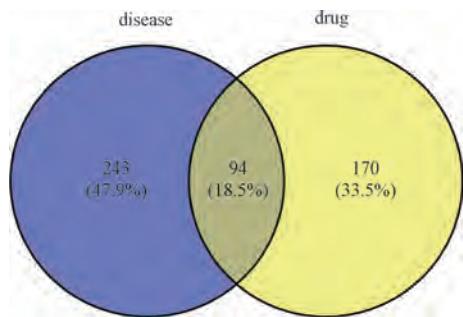


图 2 “药物-疾病” 靶点韦恩图

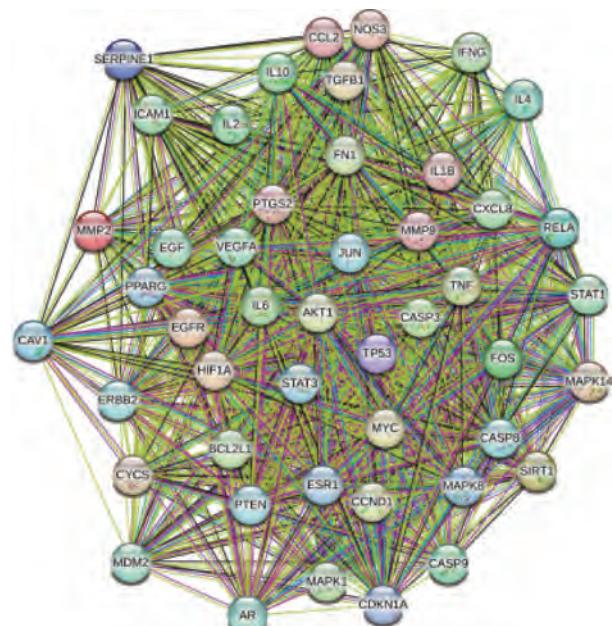


图 3 运脾化痰通窍方治疗儿童 AH 核心靶点的 PPI 网络

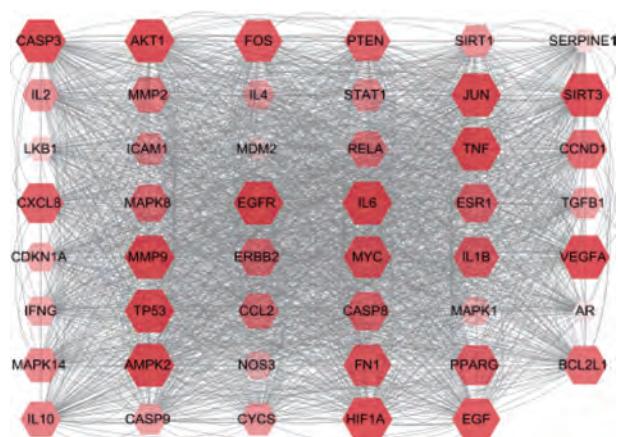


图 4 运脾化痰通窍方治疗儿童 AH 的核心靶点

有细胞对脂质的反应 (cellular response to lipid)、辐射响应 (response to radiation)、miRNA 转录的调控 (regulation of miRNA transcription) 等，主要涉及的细胞成分有转录调节因子复合物 (transcription regulator complex)、囊泡腔 (vesicle lumen)、常染色质 (euchromatin) 等，相关靶点治疗 AH 的功能主要富集于细胞因子受体结合 (cytokine receptor binding)、激酶结合 (kinase binding)、蛋白质结构域特异性结合 (protein domain specific binding) 等。

KEGG 富集通路图如图 6 所示，横坐标表示富集大小，纵坐标表示富集通路，气泡越大，通路涉及的核心靶点越多， $-\lg P$ 值由小至大以气泡颜色由绿至红表示，与 P 值呈负相关。由此可知，儿童 AH 的发生与众多靶点通路相关，主要有各类感染相关通路、内分泌相关通路、细胞凋亡相关通路等。

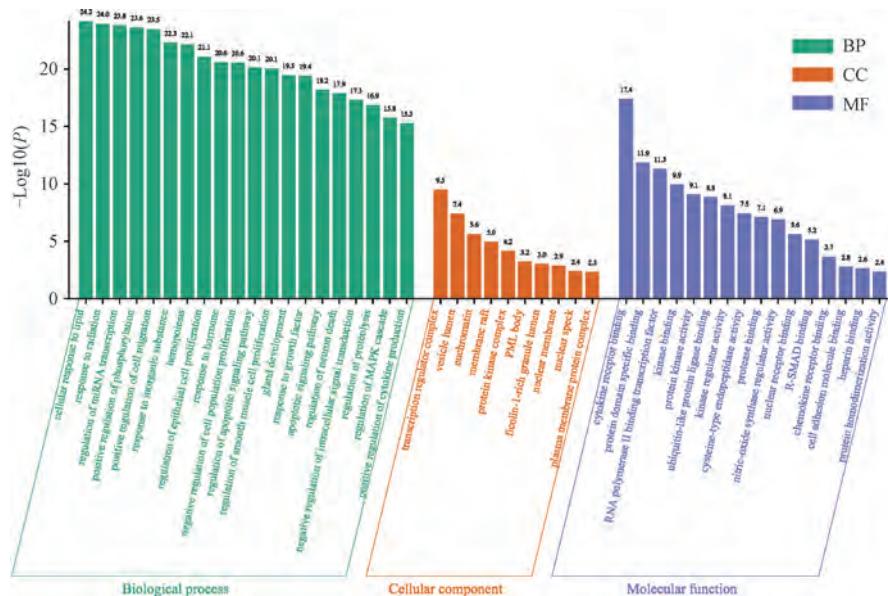


图 5 运脾化痰通窍方治疗儿童 AH 的 GO 功能富集分析图

2.1.6 运脾化痰通窍方治疗儿童 AH “药物-靶点-通路” 网络图构建 如图 7 所示，紫色正方形为通路，黄色圆形

为核心靶点，绿色三角形为药物，相互关联越多面积越大，参与的相互关系越紧密。

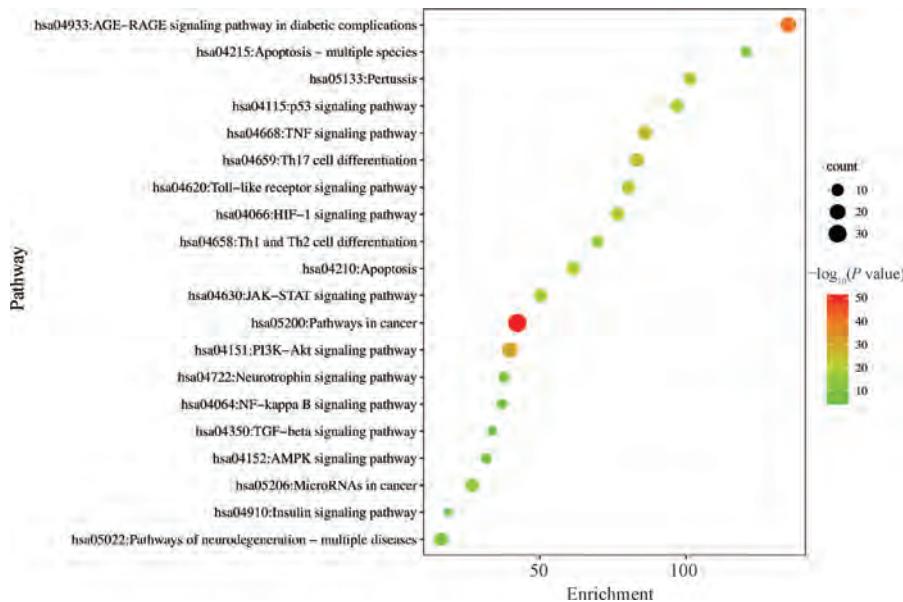


图6 运脾化痰通窍方治疗儿童AH的KEGG通路富集分析图

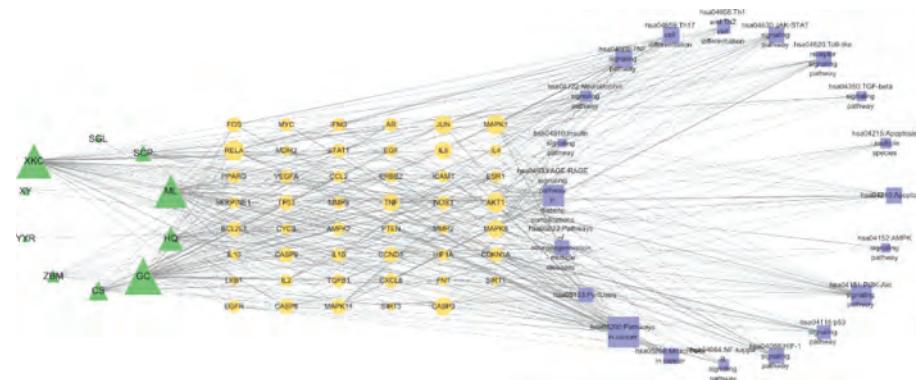


图7 运脾化痰通窍方治疗儿童AH的“靶点-通路”图

2.2 临床研究

2.2.1 临床疗效 如表2所示, 观察组总有效率高于对照

组 ($P<0.01$)。

表2 2组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=36$)	9(25.00)	25(69.44)	1(2.78)	1(2.78)	35(97.22) **
对照组($n=35$)	0(0)	13(37.14)	13(37.14)	9(25.71)	26(74.29)

注: 与对照组比较, ** $P<0.01$ 。

2.2.2 SIRT3/AMPK信号通路相关蛋白表达 治疗后, $P<0.01$, 以观察组更明显 ($P<0.05$, $P<0.01$), 但 p-2组SIRT3、AMPK、p-AMPK蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P>0.05$), AMPK/AMPK无明显变化 ($P>0.05$), 见表3、图8。

表3 2组SIRT3、AMPK蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

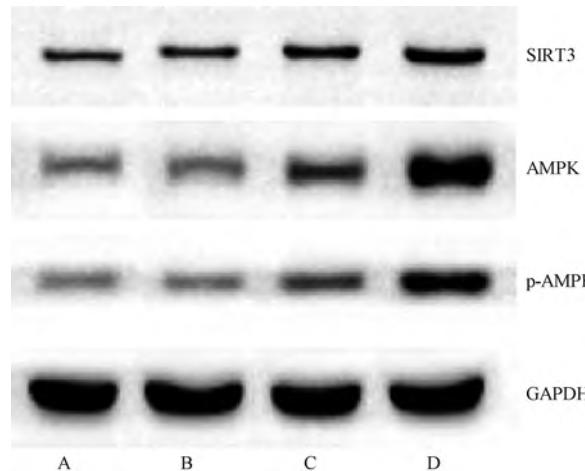
蛋白	治疗前		治疗后	
	观察组($n=36$)	对照组($n=35$)	观察组($n=36$)	对照组($n=35$)
SIRT3	158.23±10.77	154.39±20.95	500.11±27.44 **△△	283.45±24.27 **
AMPK	135.70±21.35	133.80±22.93	968.27±51.19 **△△	278.46±23.71 **
p-AMPK	111.94±15.23	110.46±19.00	736.97±47.49 **△△	247.48±48.99 *
p-AMPK/AMPK	0.827±0.036	0.826±0.031	0.751±0.010△	0.884±0.101

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$ 。

3 讨论

AH可根据临床表现归属于中医“鼻窒”“囊窠”“痰

核”等范畴。元代朱丹溪《丹溪心法·卷二》^[14]云:“凡人身结核不红、不痛、不做脓, 皆痰注也……痰挟瘀血, 遂



注: A 为对照组治疗前, B 为观察组治疗前, C 为对照组治疗后, D 为观察组治疗后。

图 8 2 组 SIRT3、AMPK 蛋白条带

成囊窠”,将其称为“囊窠”,并指出“痰”“瘀”是本病重要的病理因素,治疗上应以“化痰散结”为主。海派中医徐氏儿科第四代传承人上海中医药大学附属龙华医院姜之炎教授治疗儿童 AH 时提出“运脾治鼻”理论^[15],以此为基础创建“运脾化痰通窍方”,方中以苍术燥湿运脾,薏苡仁健脾渗湿,共为君药;辛夷入肺经善通鼻窍,为“鼻科圣药”,石菖蒲化湿开胃、开窍豁痰,黄芩清热燥湿,三者燥湿通窍为臣;佐药夏枯草、丝瓜络、牡蛎、浙贝母可散结消肿、通经活络、收敛固涩;另以甘草为使清热解毒,调和诸药;全方将化痰、通窍寓于健脾之中,通过健脾以化痰,化痰以通络,通络以消肿。

本研究通过网络药理学对运脾化痰通窍方治疗儿童 AH 的有效靶点和通路进行预测,并以临床试验进行验证,以期阐明“运脾法”治疗儿童 AH 的可能机制。网络药理学结果显示运脾化痰通窍方主要活性成分为槲皮素、山柰酚、β-谷甾醇等。槲皮素最核心的作用即为调节炎症^[16],具有广谱抗菌性且不易耐药,在体内外都具有抗氧化作用。虽然有研究认为槲皮素类成分频繁出现在网络药理学的筛选结果中会影响网络药理研究的可靠性^[17],但课题组认为槲皮素成分抗炎及抗氧化的药理作用对儿童 AH 的治疗十分重要,后续对其通路和靶点的筛选也验证了这一点。山柰酚及 β-谷甾醇同样具有抗氧化、抗炎的生物学作用,有研究还证明山柰酚具有抑制血小板聚集和粘附作用^[18],这与课题组治疗儿童 AH “化痰通络”的中医理念一致。通过对有效成分及其生物活性作用的分析提示,脾化痰通窍方治疗儿童 AH 主要作用在于抗炎、抗氧化,且和免疫调节、抗过敏、抑制血小板聚集和粘附相关。通过 PPI 网络分析及富集分析,得到运脾化痰通窍方治疗儿童 AH 的主要靶点和通路,从结果可知大量靶点、通路与炎症反应、免疫应答或氧化应激相关。

从 AH 的发病机制出发,腺样体作为儿童时期重要的免疫器官,含有丰富的免疫细胞种类^[19],巨噬细胞就是一

类位于组织内的固有免疫细胞,为了满足机体不同的需要,巨噬细胞可以极化为 M1、M2 类型, M1 型巨噬细胞起着促炎反应作用,而 M2 型巨噬细胞则发挥抗炎及促进组织损伤修复的作用^[20]。极化后的巨噬细胞也可通过逆转它们的表型进一步重新编程,巨噬细胞极化和重编程在维持免疫系统的稳定状态中发挥重要作用^[21]。细胞代谢方式的改变是调节巨噬细胞功能和表型的重要因素^[22-23],细胞在正常情况下通过葡萄糖氧化磷酸化途径代谢,缺氧情况下则以糖酵解代谢。AMPK 是糖、脂代谢的主要调控分子,维持代谢稳态^[24],SIRT3 是 Sirtuin 蛋白家族成员之一,在细胞氧化应激、炎症细胞凋亡和衰老、能量代谢等方面发挥着重要作用^[25],而在低氧环境下可通过 AMPK 信号通路对巨噬细胞的能量代谢方式产生影响^[26]。在此通路中, SIRT3 通过激活 AMPK, 磷酸化的 AMPK (p-AMPK) 通过调控糖酵解过程而参与巨噬细胞表型转换^[27]。网络药理学结果显示, SIRT3、AMPK、LKB1 均是运脾化痰通窍方治疗儿童 AH 的核心蛋白靶点,KEGG 富集分析结果同样提示 AMPK 信号通路是主要机制通路之一。由此推测, SIRT3/AMPK 信号通路可能是运脾化痰通窍方经糖酵解代谢途径影响巨噬细胞极化分型,从而治疗 AH 的有效通路。

本研究通过随机双盲临床试验,证实运脾化痰通窍方能有效改善 AH 患儿症状、体征,再次证明其良好的临床疗效,在此基础上对网络药理学结果进行验证,发现治疗后患儿血中 SIRT3、AMPK、p-AMPK 蛋白表达均较治疗前有所升高,其中观察组更加明显,说明以“运脾法”为核心思想的化痰通窍方能通过激活 SIRT3/AMPK 信号通路抑制糖酵解代谢,从而改善机体缺氧状态而发挥治疗 AH 的作用。

参考文献:

- [1] 朱雅欣,刘峰,关建,等. 儿童扁桃体腺样体肥大组织

- 淋巴细胞改变的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(6): 62-67.
- [2] Cohen O, Betito H R, Adi M, et al. Development of the nasopharynx: A radiological study of children [J]. *Clin Anat*, 2020, 33(7): 1019-1024.
- [3] Tabasi F, Raoufy M R. Eliminated respiration-coupled oscillations in the brain as a possible link between adenotonsillar hypertrophy and cognitive impairment [J]. *Med Hypotheses*, 2018, 112: 63-64.
- [4] Pereira L, Monyror J, Almeida F T, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 101-112.
- [5] 张奕星, 林 燕, 杨 铭, 等. 基于网络药理学探讨“运脾法”治疗儿童腺样体肥大的机制及实验验证[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(12): 2361-2369.
- [6] 王明晶, 姜之炎. 运脾治鼻观点在儿童鼻病中的应用[J]. 中医杂志, 2021, 62(20): 1837-1840.
- [7] 王明晶, 刘秀秀, 毛黎明, 等. 运脾化痰通窍方联合中医外治法治疗儿童腺样体肥大脾虚痰阻证的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 428-431.
- [8] 顾静雯, 施晓燕, 庄 承, 等. 姜之炎教授“运脾治鼻”法治疗小儿腺样体肥大临床经验[J]. 中医药导报, 2018, 24(9): 125-126.
- [9] 李佳欣, 冯 玉. 丝瓜不同部位药理作用研究进展[J]. 食品工业科技, 2021, 42(10): 355-361.
- [10] Zhou Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [11] 张亚梅, 张天宇. 实用小儿耳鼻咽喉科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 312.
- [12] 熊大经. 中医耳鼻咽喉科学 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2017: 97-98.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [14] 朱震亨. 丹溪心法 [M]. 彭建中, 点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997.
- [15] 姜之炎, 马 磊. 徐氏儿科疗法撷英 [M]. 上海: 上海科学出版社, 2022: 27-31.
- [16] Anand David A V, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid [J]. *Pharmacogn Rev*, 2016, 10(20): 84-89.
- [17] 马焰彬, 贾利军, 李玉婷, 等. 网络药理学研究中“槲皮素类现象”与对策的探讨[J]. 成都大学学报 (自然科学版), 2021, 40(3): 223-230.
- [18] Ruiz E, Padilla E, Redondo S, et al. Kaempferol inhibits apoptosis in vascular smooth muscle induced by a component of oxidized LDL[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 529(1-3): 79-83.
- [19] Knolle J, Pierau M, Hebel K, et al. Children from the age of three show a developmental switch in T-cell differentiation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1640.
- [20] Martinez F O, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 451-483.
- [21] Liu Y, Xu R, Gu H, et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 1.
- [22] Hobson-Gutierrez S A, Carmona-Fontaine C. The metabolic axis of macrophage and immune cell polarization [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(8): 1-12.
- [23] Mills E L, O' Neill L A. Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory signal [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(1): 13-21.
- [24] Herzig S, Shaw R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [25] Wang T, Wang Y, Liu L, et al. Research progress on sirtuins family members and cell senescence [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 193: 112207.
- [26] Steinberg G R, Schertzer J D. AMPK promotes macrophage fatty acid oxidative metabolism to mitigate inflammation: implications for diabetes and cardiovascular disease [J]. *Immunol Cell Biol*, 2014, 92(4): 340-345.
- [27] Huh J E, Shin J H, Jang E S, et al. Sirtuin 3 (SIRT3) maintains bone homeostasis by regulating AMPK-PGC-1 β axis in mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22511.