

桑梅止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠气道炎症反应的作用及机制

侯丹^{1,2}, 黄帅阳^{1,2}, 吕明圣^{1,2}, 崔红生^{1*}

(1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029;

2. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的:观察桑梅止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘(CVA)大鼠炎症反应的调节作用及机制。方法:6周龄雄性SD大鼠随机分为正常组、模型组、中药组(桑梅止咳颗粒2.48 g·kg⁻¹灌胃);模型组、中药组分别在第1,8天腹腔注射10%卵蛋白(OVA),氢氧化铝混合液+第15天开始1%OVA溶液雾化激发建立CVA模型;第15天各组连续干预2周。实验结束,检测大鼠肺功能,外周血炎细胞计数,血清白细胞介素(IL)-4, IL-5, IL-10含量,肺组织苏木素-伊红(HE)染色;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肺组织核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制蛋白 α (I κ B α),NF- κ B蛋白表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠0.1 s用力呼气容积(FEV_{0.1}),0.1 s内平均流速(FEV_{0.1}/FVC),呼出50%FVC量时流速(FEF50%)明显降低($P<0.05$, $P<0.01$);外周血白细胞计数、嗜酸性粒细胞计数显著升高($P<0.01$);血清IL-4, IL-5, IL-10含量显著升高($P<0.01$)。HE染色显示模型组支气管可见上皮细胞脱落,气道狭窄,黏液腺增生扩张,各层结构紊乱,细胞排列混乱,大量炎细胞浸润。与正常组比较,模型组肺组织NF- κ B p65蛋白表达显著升高($P<0.01$),I κ B α 蛋白表达显著降低($P<0.01$)。与模型组比较,中药组大鼠FEV_{0.1},FEV_{0.1}/FVC,FEF50%明显升高($P<0.05$);外周血白细胞计数、嗜酸性粒细胞计数显著降低($P<0.01$);血清IL-4, IL-5, IL-10含量显著降低($P<0.01$);HE染色显示中药组支气管黏膜损伤较轻,炎细胞浸润、腺体增生、上皮变性坏死等明显减轻。与模型组比较,中药组肺组织NF- κ B p65蛋白表达明显降低($P<0.05$),I κ B α 蛋白表达明显升高($P<0.05$)。结论:桑梅止咳颗粒具有改善CVA大鼠肺功能、抑制气道炎症反应的作用,机制可能与调控大鼠肺I κ B α /NF- κ B表达相关。

[关键词] 桑梅止咳颗粒;咳嗽变异性哮喘;炎症反应;核转录因子- κ B(NF- κ B);NF- κ B抑制蛋白(I κ B α)

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)02-0062-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212223

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211012.1340.001.html>

[网络出版日期] 2021-10-12 14:32

Effect and Mechanism of Sangmei Zhike Granule on Airway Inflammation in Rats with Cough Variant Asthma

HOU Dan^{1,2}, HUANG Shuai-yang^{1,2}, LYU Ming-sheng^{1,2}, CUI Hong-sheng^{1*}

(1. Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect and mechanism of Sangmei Zhike granule (SMZK) on airway inflammation in rats with cough variant asthma (CVA). **Method:** Six-week-old male SD rats were randomly divided into normal group, model group, and SMZK (2.48 g·kg⁻¹) group. The rats in the model group and the SMZK group received intraperitoneal injection of a mixed solution containing 10% ovalbumin (OVA) and aluminium hydroxide on the 1st and 8th days and aerosol inhalation of 1% OVA solution from the 15th day for CVA model induction. The intervention lasted for two weeks from the 15th day. At the end of animal

[收稿日期] 20210627(010)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074390)

[第一作者] 侯丹,博士,主治医师,从事中医药防治肺系疾病的研究,E-mail:859669724@qq.com

[通信作者] * 崔红生,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治肺系疾病的研究,E-mail:hshcui@sina.com

manipulation, the lung function was detected and inflammatory cells in the peripheral blood were counted. The serum interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), and interleukin-10 (IL-10) levels were determined. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed on the lungs. Western blot was used to detect the protein expression of nuclear factor kappa-B (NF- κ B) and its inhibitor α (I κ B α) in lung tissues. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed reduced forced expiratory volume in the first 0.1 second (FEV_{0.1}), FEV_{0.1}/forced vital capacity (FVC), and forced expiratory flow 50% (FEF50%) ($P<0.05$, $P<0.01$), increased white blood cells and eosinophils ($P<0.01$), and up-regulated serum IL-4, IL-5, and IL-10 ($P<0.01$). As revealed by HE staining, the model group displayed shed epithelial cells of the bronchus, airway stenosis, hyperplasia and expansion of mucous glands, disarrangement of layer structures, disorderly arranged cells, and extensive infiltration of inflammatory cells. The protein expression of NF- κ B p65 was higher ($P<0.01$) and that of I κ B α was lower ($P<0.01$) in the lung tissues of the model group than that in the normal group. Compared with the model group, the SMZK group showed increased FEV_{0.1}, FEV_{0.1}/FVC, and FEF50% ($P<0.05$), decreased white blood cells and eosinophils in the peripheral blood ($P<0.01$), and declining serum IL-4, IL-5, IL-10 ($P<0.01$). HE staining demonstrated mild bronchial mucosal injury and relieved inflammatory cell infiltration, gland hyperplasia, and epithelial degeneration and necrosis in the SMZK group. The protein expression of NF- κ B p65 was decreased ($P<0.05$) and that of I κ B α was increased ($P<0.05$) in lung tissues of the SMZK group than that in the model group. **Conclusion:** SMZK can improve lung function and inhibit airway inflammation in rats with CVA. The underlying mechanism may be related to the regulation of I κ B α /NF- κ B protein expression in the lungs.

[Keywords] Sangmei Zhike granule; cough variant asthma; inflammation; nuclear factor kappa-B (NF- κ B); inhibitor of NF- κ B (I κ B α)

咳嗽变异性哮喘(CVA)是一种以反复发作性、刺激性咳嗽为主要临床表现的特殊类型哮喘,据统计在我国CVA占慢性咳嗽患者的75%左右^[1]。目前对于CVA发病机制的研究,多数学者认为辅助性T淋巴细胞(Th)1/Th2免疫失衡导致的气道炎症及气道重塑为CVA主要病理特征。有效抑制气道炎症反应和气道重塑是治疗CVA的主要途径^[2-3]。核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制蛋白 α (I κ B α)/NF- κ B是调节炎症反应的转录因子,二者之间存在相互作用维持免疫炎症反应平衡^[4-6]。有报道显示抑制I κ B α 磷酸化水解能够减少NF- κ B向核内位移调控,抑制炎症因子的生成^[7-8]。因此,调控I κ B α /NF- κ B平衡是有效控制CVA气道炎症反应的途径。

桑梅止咳颗粒是北京中医药大学第三附属医院崔红生教授用于治疗CVA的经验方,由乌梅、桑叶、桑白皮、僵蚕、蝉蜕、白芍、五味子、炙甘草、杏仁、枇杷叶、菊花、桔梗组成,具有养阴祛风、降逆止咳作用。课题组前期研究表明,桑梅止咳颗粒能够明显改善CVA患者肺功能和症状,降低气道阻力及患者血清炎症因子白细胞介素(IL)-17水平,具有缓解气道痉挛、减轻炎症反应的作用^[9-10]。但是对于桑梅止咳颗粒的作用机制研究尚少。因此,本研究通过CVA大鼠模型,观察桑梅止咳颗粒对CVA大

鼠气道炎症反应的作用,并探讨其机制。

1 材料

1.1 动物 4~5周龄SPF级雄性SD大鼠,体质量120~140 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号SYXK(京)2020-0033。大鼠饲养于北京中医药大学SPF级动物实验室,温度(23±2)°C,湿度(55±10)%,12 h/12 h光照黑暗循环,自由摄食饮水。所有大鼠喂养普通全价营养颗粒鼠饲料。本研究经北京中医药大学医学与实验动物伦理委员会审核通过,批号BUCM-4-2020122303-4150。

1.2 药物与试剂 桑梅止咳颗粒(乌梅10 g,桑叶10 g,桑白皮10 g,僵蚕10 g,蝉蜕6 g,白芍15 g,五味子6 g,炙甘草6 g,杏仁10 g,枇杷叶15 g,菊花10 g,桔梗10 g),由北京康仁堂药业有限公司所生产制备的浓缩配方颗粒剂(批号分别为21010767, 21010672, 21010323, 21007321, 21013923, 210014001, 21011072, 21003471, 21011067, 21011023, 21012197, 21020765),经红外图谱检测合格,每剂中药颗粒剂配方9 g/袋,由北京中医药大学第三附属医院中药房统一采购。

苏木素、伊红染液(北京索莱宝科技有限公司,批号分别为20200235, 20200926);卵清蛋白(OVA),氢氧化铝佐剂,IL-4试剂盒,IL-5试剂盒(美

国Sigma公司,批号分别为SLCH2414,VE301887,202012087,202012037);IL-10试剂盒(上海信裕生物科技有限公司,批号bsk00373);兔抗鼠NF- κ B p65多克隆抗体,兔抗鼠I κ B α 多克隆抗体,兔抗鼠 β -肌动蛋白(β -actin)多克隆抗体,羊抗兔二抗(美国CST公司,批号分别为8242,4812,4970,98164)。

1.3 仪器 DSI Buxco[®] PFT型肺功能仪(加拿大Scireq公司);7160型全自动生化仪(日本日立公司);E9032型酶标仪(美国Promega公司);BX53型光学显微镜(日本Olympus公司);Mini-PROTEAN Tera System型垂直电泳仪,转移槽,ChemiDoc[™] XRS+with Image Lab[™] Software凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司)。

2 方法

2.1 造模与给药 大鼠适应性喂养1周,体质量按随机数字表法分为正常组、模型组、中药组,各6只。参照文献及课题组前期研究建立CVA模型^[11-12],模型组、中药组分别于实验第1,8天大鼠腹腔注射致敏液1 mL(含OVA 100 mg,氢氧化铝0.25 mL,生理盐水0.75 mL);第15天开始每天雾化吸入1% OVA溶液,激发20 min(流量2 mL·min⁻¹),连续14 d。

第15天开始,各组大鼠每天激发前2 h予以灌胃给药。结合课题组前期研究,按体表面积法换算给药剂量^[9],中药组予以桑梅止咳颗粒(2.48 g·kg⁻¹)灌胃,其余各组均予等体积生理盐水灌胃,连续14 d。

2.2 肺功能检测 大鼠腹腔注射1%戊巴比妥钠麻醉,静置5 min,行气管插管,仰卧放入肺功能分析系统体描箱,连接气管插管与体描箱气路,采集数据,记录0.1 s用力呼气容积(FEV_{0.1}),用力肺活量(FVC),0.1 s内平均流速(FEV_{0.1}/FVC),呼出50%FVC量时流速(FEF50%)。

2.3 标本采集 实验结束后,禁食不禁水过夜,按40 mg·kg⁻¹腹腔注射1%戊巴比妥钠麻醉,腹主动脉

采血待用;结扎左侧主支气管,行右肺肺泡灌注后,低温剖取右肺冻存;左肺置于4%多聚甲醛。

2.4 外周血炎症细胞检测 取大鼠外周血,全自动血液生化仪检测外周血白细胞计数、红细胞计数。

2.5 血清炎症指标检测 取大鼠血液,取血清,酶联免疫吸附测定法检测血清IL-4,IL-5,IL-10含量;按试剂盒步骤进行操作。

2.6 苏木素-伊红(HE)染色检测相关病理学改变 4%多聚甲醛固定左肺48 h,石蜡包埋,连续切片机切片(4 μ m厚度),制作石蜡切片。二甲苯、梯度乙醇脱蜡至水,苏木素染色5 s,返蓝1 min,1%盐酸-乙醇分化30 s,伊红染色5 s,梯度乙醇、二甲苯脱水,中性树脂胶封片。光镜下选取同一层级支气管采集图像,观察病理结构变化。

2.7 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测相关蛋白表达 取大鼠冻存肺组织,提取总蛋白,BCA法蛋白定量;10%SDS-PAGE凝胶,100 V 2 h电泳分离蛋白,半干转法转膜(100 A,2 h),5%脱脂奶粉室温封闭45 min,一抗(1:1 000)4 $^{\circ}$ C孵育过夜;二抗(1:1万)孵育室温1 h;洗膜后ECL发光液反应,凝胶成像系统成像,Image J 7.0分析蛋白条带灰度值,蛋白表达水平用目的蛋白与内参蛋白灰度值比值表示。

2.8 统计学方法 利用SPSS 20.0软件,计量资料采用方差齐性检验;两组间比较满足方差齐性时用最小显著性差异法(LSD)检验,不满足方差齐性时用非参数检验;数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;多组间比较采用单因素方差分析; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠肺功能的影响 与正常组比较,模型组大鼠FEV_{0.1},FEV_{0.1}/FVC,FEF50%明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,中药组大鼠FEV_{0.1},FEV_{0.1}/FVC,FEF50%明显升高($P < 0.05$)。见表1。

表1 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠肺功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 1 Effect of Sangmei Zhike granule on lung function of CVA rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	FVC/mL	FEV _{0.1} /mL	FEV _{0.1} /FVC/%	FEF50%
正常		9.86±1.47	2.81±0.65	28.42±2.04	25.34±1.78
模型		8.09±1.32	1.59±0.37 ²⁾	20.31±1.62 ¹⁾	16.46±1.53 ¹⁾
中药	2.48	9.18±1.60	2.14±0.28 ³⁾	24.16±1.24 ³⁾	22.47±1.24 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表2-4同)。

3.2 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠外周血炎症性细胞数的影响 与正常组比较,模型组大鼠外周血白细胞计数、嗜酸性粒细胞计数显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,中药组大鼠外周血白细胞计数、嗜酸性粒

细胞计数显著降低($P < 0.01$)。见表2。

3.3 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠血清炎症因子的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清IL-4,IL-5,IL-10水平升高($P < 0.01$);与模型组比较,中药组大

表2 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠外周血炎症细胞数的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of Sangmei Zhike granule on inflammatory cell count of blood of CVA rats ($\bar{x}\pm s, n=6$) 个/L

组别	剂量/g·kg ⁻¹	白细胞 (1×10 ⁹)	嗜酸性粒细胞 (1×10 ⁷)
正常		10.79±1.04	5.09±0.83
模型		19.51±1.01 ²⁾	27.44±1.54 ²⁾
中药	2.48	15.97±0.97 ⁴⁾	18.90±1.40 ⁴⁾

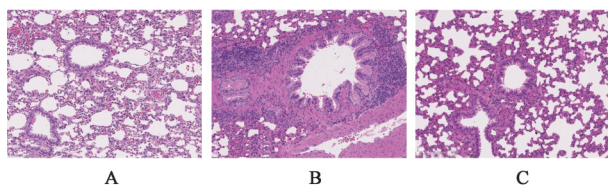
鼠血清IL-4, IL-5, IL-10水平降低($P<0.01$)。见表3。

表3 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠血清炎症因子的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Effect of Sangmei Zhike granule on serum inflammatory factor of CVA rats ($\bar{x}\pm s, n=6$) ng·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-4	IL-5	IL-10
正常		14.37±1.62	18.25±2.63	20.53±2.46
模型		66.47±3.74 ²⁾	44.28±2.69 ²⁾	87.32±4.73 ²⁾
中药	2.48	28.42±4.83 ⁴⁾	26.75±2.57 ⁴⁾	46.27±3.92 ⁴⁾

3.4 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠肺组织形态学的影响 正常组大鼠肺组织支气管结构完整,各层结构清晰可见,细胞排列整齐,无异常增生及细胞浸润;模型组肺组织及支气管可见上皮细胞脱落,气道狭窄,黏液腺增生扩张,各层结构紊乱,细胞排列混乱,大量炎细胞浸润;中药组支气管黏膜损伤较轻,炎细胞浸润、腺体增生、上皮变性坏死等较模型组明显减轻。见图1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 中药组(图2同)

图1 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠肺组织形态学的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of Sangmei Zhike granule on lung tissue morphology of CVA rats (HE, ×200)

3.5 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠肺组织IκBα, NF-κB p65蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠肺组织NF-κB p65蛋白表达显著升高($P<0.01$), IκBα蛋白表达显著降低($P<0.01$);与模型组比较,中药组大鼠肺组织NF-κB p65蛋白表达明显降低($P<0.05$), IκBα蛋白表达明显升高($P<0.05$)。见表4,图2。

表4 桑梅止咳颗粒对CVA大鼠肺组织IκBα, NF-κB p65蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Sangmei Zhike granule on IκBα and NF-κB p65 protein expression of CVA rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	NF-κB p65/β-actin	IκBα/β-actin
正常		0.83±0.16	1.46±0.15
模型		1.62±0.38 ²⁾	0.62±0.24 ²⁾
中药	2.48	0.92±0.05 ³⁾	1.27±0.18 ³⁾

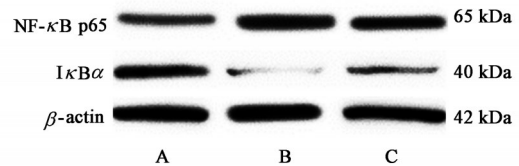


图2 各组大鼠肺组织IκBα, NF-κB p65蛋白表达电泳

Fig. 2 Electrophoresis of IκBα, NF-κB p65 protein expression of each groups

4 讨论

中医将CVA归为“咳嗽”范畴,临床表现多以“干咳少痰,持续不已,夜间加重”为主。崔红生教授认为风伏阴伤,宣肃失司,肺气上逆为其主要病机,治疗上以祛风为要,养阴为本,内外同调,透邪外达,以桑梅止咳治之,该方以乌梅、白芍、五味子养阴润肺,敛肺止咳;桑白皮、杏仁、炙枇杷叶肃肺降逆止咳;桑叶、菊花、桔梗疏风清热利咽;僵蚕、蝉蜕息风止痉化痰;全方宣透结合,敛润同施,升降相因,标本同治。前期研究发现该方能够改善慢性咳嗽患者症状,降低气道反应和炎症反应^[9-10]。本研究发现桑梅止咳颗粒明显改善CVA大鼠肺功能,降低外周血白细胞、嗜酸性粒细胞数量及血清IL-4, IL-5, IL-10水平;同时可改善大鼠气道炎细胞浸润,延缓气道病理结构改变;说明桑梅止咳具有改善CVA大鼠肺功能,改善炎症反应的作用。

气道炎症反应是CVA发病的病理基础之一,主要受机体免疫T淋巴细胞调控。机体在过敏原刺激下, Th2淋巴细胞激活,分泌IL(如IL-4, IL-5, IL-10等)促进嗜酸性粒细胞产生、聚集;同时IL也激活B细胞产生免疫球蛋白(Ig)E,诱导嗜酸性粒细胞聚集,加速释放炎症因子进一步加重症状^[13-15]。临床研究发现CVA患者血清IL-4, IL-5, 嗜酸性粒细胞较正常人群升高^[16];与本研究结果相一致。NF-κB/IκBα是调节炎症因子转录的关键分子,其中NF-κB调控Th2淋巴细胞因子转录,主要通过加速入核而促进转录生成IL系列炎症因子^[17-18];在这一过程中NF-κB又受到IκBα的调控,正常情况下IκBα抑制

NF- κ B入核过程,从而抑制炎症因子生成;过敏原刺激作用下,导致I κ B α 磷酸化、降解,失去对NF- κ B的抑制作用,加速其入核、转录生成炎症因子^[19-21]。既往研究发现,抑制CVA小鼠肺组织I κ B α 磷酸化降解,减少NF- κ B核位移,能有效抑制气道炎症反应的发生,改善肺功能^[22]。本研究发现,桑梅止咳颗粒干预后大鼠肺组织NF- κ B p65蛋白表达降低,I κ B α 蛋白表达升高,改善了大鼠血清炎症因子水平及肺功能;说明桑梅止咳颗粒通过调节NF- κ B/I κ B α 表达改善炎症反应,进而提高CVA大鼠肺功能。

综上,桑梅止咳颗粒能够改善CVA大鼠气道炎症、改善肺功能,其机制可能是通过调节I κ B α /NF- κ B表达实现。但中药多靶点、多途径发挥作用,而本研究仅仅探究了I κ B α /NF- κ B对CVA大鼠炎症的调节,有一定局限性,下一步将对更多炎症调控信号通路进行验证、筛选,明确其作用机制。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 刘菊华,辜建伟,胡泉,等. 黄龙止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠气道高反应、气道炎症及气道重塑的干预效应[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5): 749-755.

[2] CAMP B, STEGEMANN-KONISZEWSKI S, SCHREIBER J, et al. Infection-associated mechanisms of neuro-inflammation and neuro-immune crosstalk in chronic respiratory diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5699-5713.

[3] 孙婧怡,马礼兵. 咳嗽变异性哮喘的发病机制及研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2803-2806.

[4] THEOFANI E, SEMITEKOLOU M, MORIANOS I, et al. Targeting NLRP3 inflammasome activation in severe asthma[J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1615-1642.

[5] DING H M, SHI C Q, XU X H, et al. Drug-induced chronic cough and the possible mechanism of action [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5): 3562-3570.

[6] HAYDEN M S, GHOSH S. Shared principles in NF-kappab signaling[J]. Cell, 2008, 132(3): 344-362.

[7] LIU X M, YI M J, JIN R, et al. Correlation between oxidative stress and NF- κ B signaling pathway in the obesity-asthma mice[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(5): 3735-3744.

[8] XU Z X, MENG L L, XIE Y J, et al. lncRNA PCGEM1 strengthens anti-inflammatory and lung protective effects of montelukast sodium in children with cough-variant asthma[J]. Braz J Med Biol Res,

2020, 53(7): e9271-e9281.

[9] 孙宁,崔红生. 桑梅止咳颗粒联合布地奈德、复方异丙托溴铵治疗老年AECOPD的疗效及对IL-17、HIF-1 α 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(5): 479-482, 534.

[10] 李凇,秦阳,崔红生,等. 桑梅止咳颗粒治疗感染后咳嗽风热阴伤证临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4752-4755.

[11] LIU B, WANG J X, REN Z J. Skp2-promoted ubiquitination of FoxO3 promotes the development of asthma[J]. J Immunol, 2021, 206(10): 2366-2375.

[12] 刘菊华,辜建伟,胡泉,等. 黄龙止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠气道高反应、气道炎症及气道重塑的干预效应[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5): 749-755.

[13] FAHY J V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 57-65.

[14] 闫成花,李学真,郝艳艳,等. 辅助性T细胞的分化在哮喘和肺癌疾病中的调控作用研究进展[J]. 中国科学:生命科学, 2019, 49(10): 1336-1353.

[15] BARTEMES K R, KITA H. Innate and adaptive immune responses to fungi in the airway [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(2): 353-363.

[16] 刘威威,苏玉峰,王欢,等. 不同疗程布地奈德福莫特罗对咳嗽变异性哮喘患者疗效及辅助性T细胞因子的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(7): 115-120.

[17] PEEBLES R S J, ARONICA M. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma [J]. Clin Chest Med, 2019, 40(1): 29-50.

[18] 李晨,俞媛,范尧夫,等. 芍药黄安汤对溃疡结肠炎大鼠TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 151-155.

[19] ZUO L, WIJEGUNAWARDANA D. Redox role of ros and inflammation in pulmonary diseases [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 13(4): 187-204.

[20] SCHULIGA M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease [J]. Biomolecules, 2015, 5(3): 1266-1283.

[21] 孔一卜,孙丽平. 中药调控NF- κ B信号通路治疗哮喘作用机制的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6): 862-866.

[22] KUNNUMAKKARA A B, SHABNAM B, GIRISA S, et al. Inflammation, NF- κ B, and chronic diseases: how are they linked? [J]. Crit Rev Immunol, 2020, 40(1): 1-39.

[责任编辑 张丰丰]