

· 经典名方 ·

## 麻杏石甘汤对哮喘模型大鼠气道损伤及EGFR表达的影响

李文宏<sup>1\*</sup>, 雷婷<sup>1</sup>, 马嘉鑫<sup>1</sup>, 樊学程<sup>1</sup>, 肖雄<sup>1</sup>, 高文军<sup>1</sup>, 敖波<sup>2</sup>, 周开放<sup>3</sup>

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004; 2. 中信惠州医院, 广东惠州 516006;

3. 新乡医学院三全学院, 河南新乡 453003)

**[摘要]** 目的:探讨麻杏石甘汤调节表皮生长因子受体(EGFR)表达、减轻大鼠气道损伤的作用,并找出其治疗哮喘较优的配伍比例。方法:SD雄性大鼠随机分为正常组、模型组、地塞米松组( $5 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )及麻杏石甘汤1:0.5、1:1、1:2组(中药A、B、C组,剂量均为 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),每组8只,除正常组外,其余各组用2%氯化乙酰胆碱与0.4%磷酸组胺雾化复制哮喘模型,造模前1 h,正常组和模型组大鼠灌服等体积生理盐水,其余各给药组灌服等体积相应药物,1次/d,连续7 d。第7天造模并记录引喘潜伏期后即刻麻醉,取动脉血和气管组织。酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,病理切片观察各组气管组织病理形态变化及上皮细胞超微结构,原位末端标记法(TUNEL)检测上皮细胞凋亡,原位杂交和蛋白免疫印迹法(Western blot)分别检测EGFR mRNA和蛋白表达。结果:与模型组比较,中药A、B、C组均可延长哮喘大鼠引喘潜伏期( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与正常组比较,模型组大鼠IL-2水平显著降低( $P < 0.01$ ),IL-4和TNF- $\alpha$ 水平明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),气道病理学评分、蓝色胶原面积和气道上皮细胞凋亡指数均显著升高( $P < 0.01$ ),气管组织EGFR mRNA和蛋白的表达均显著增高( $P < 0.01$ );与模型组比较,中药A组IL-2水平明显升高( $P < 0.05$ );中药A、B组IL-4水平明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );中药A、B、C组TNF- $\alpha$ 水平均显著降低( $P < 0.01$ );中药A、B、C组对气管组织病理改变有不同程度的修复作用( $P < 0.05$ ),中药A组可以抑制气管组织纤维化( $P < 0.05$ ),且中药A组对气道上皮细胞超微结构变化的修复作用最为显著;中药A、B、C组可明显抑制气道上皮细胞的凋亡( $P < 0.05$ );中药A、B、C组均可明显抑制EGFR mRNA的过表达( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),中药B、C组可显著抑制气道上皮组织EGFR蛋白上调( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论:麻杏石甘汤可以抑制哮喘模型大鼠气道上皮细胞凋亡及其结构的异常改变,减轻气道损伤,降低气管组织中EGFR的表达。麻杏石甘汤减轻哮喘大鼠气道上皮损伤的较优配伍组是中药A组,其比例为麻黄-苦杏仁-甘草-石膏1:0.5:4:1。

**[关键词]** 麻杏石甘汤; 气道损伤; 表皮生长因子受体(EGFR); 白细胞介素(IL)-2; IL-4; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

**[中图分类号]** R2-0;R33;R289;R318.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)07-0001-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220737

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220210.1632.002.html>

**[网络出版日期]** 2022-02-10 16:55

### Effect of Mxing Shigantang on Airway Injury and EGFR Expression in Asthma Model Rats

LI Wen-hong<sup>1\*</sup>, LEI Ting<sup>1</sup>, MA Jia-xin<sup>1</sup>, FAN Xue-cheng<sup>1</sup>, XIAO Xiong<sup>1</sup>, GAO Wen-jun<sup>1</sup>,  
AO Bo<sup>2</sup>, ZHOU Kai-fang<sup>3</sup>

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. CITIC Huizhou Hospital, Huizhou 516006, China;

3. Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the optimal formula of Mxing Shigantang in regulating epidermal growth factor receptor (EGFR) expression and alleviating airway injury in asthmatic rats and to reveal the underlying mechanism. **Method:** SD male rats were randomly divided into normal group, model group,

**[收稿日期]** 2021-08-19

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81760785)

**[通信作者]** \*李文宏,博士,副教授,从事中药药理学研究, Tel:0791-87118919, E-mail:20010037@jxutcm.edu.cn

dexamethasone group ( $5 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and Maxing Shigantang 1:0.5, 1:1, 1:2 groups (group A, B, C,  $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), with 8 rats in each group. The other groups except the normal group received nebulization of 2% acetylcholine chloride and 0.4% histamine phosphate for the modeling of asthma. One hour before modeling, the normal group and the model group were given the same amount of normal saline, and the other groups were given the same amount of corresponding drugs, once a day for 7 days. On the 7<sup>th</sup> day, the model was established and the incubation period of asthma was recorded. The rats were then immediately anesthetized, and arterial blood and tracheal tissue were collected. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to detect the levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in serum. Pathological sections were prepared for the observation of the pathological changes of tracheal tissues and the ultrastructure of epithelial cells in each group. Terminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated nick-end labeling (TUNEL) was adopted to detect epithelial cell apoptosis, and *in situ* hybridization and Western blot were employed to determine the mRNA and protein levels of epidermal growth factor receptor (EGFR), respectively. **Result:** Compared with the model group, groups A, B and C prolonged the incubation period of asthma ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the model group showed declined IL-2 level ( $P < 0.01$ ), risen IL-4 and TNF- $\alpha$  levels ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), increased airway pathology score, collagen volume fraction, and airway epithelial cell apoptosis index ( $P < 0.01$ ), and up-regulated mRNA and protein levels of EGFR in trachea tissue ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, group A showed increased IL-2 level ( $P < 0.05$ ) and declined IL-4 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) level, and group B showed declined IL-4 level ( $P < 0.05$ ). The level of TNF- $\alpha$  in groups A, B, and C declined compared with that in the model group ( $P < 0.01$ ). Maxing Shigantang repaired the tracheal tissue to different degrees ( $P < 0.05$ ). Among the three groups, group A inhibited tracheal fibrosis ( $P < 0.05$ ) and had the most significant effect of repairing the ultrastructural changes of airway epithelial cells. Groups A, B and C all inhibited the apoptosis of airway epithelial cells ( $P < 0.05$ ). All the three groups inhibited the up-regulation of EGFR mRNA level ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and groups B and C inhibited the up-regulation of EGFR protein level ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Maxing Shigantang can inhibit the abnormal changes of airway epithelial structure, alleviate airway injury, and can down-regulate the expression of EGFR in the tracheal tissue of asthma model rats. In this study, the optimal compatibility of Maxing Shigantang to repair airway epithelial injury in asthmatic rats was group A, with the Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Gypsum Fibrosum ratio of 1:0.5:4:1.

**[Keywords]** Maxing Shigantang; airway injury; epidermal growth factor receptor (EGFR); interleukin-2 (IL-2); interleukin-4 (IL-4); tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

支气管哮喘(BA)是一种以气道内各种炎症细胞的弥漫性浸润为主要病变的慢性气道炎症性疾病,由多种免疫细胞共同诱发,常常导致气急、胸闷、反复发作的喘息、黏液过量分泌和杯状细胞增生等症状<sup>[1-2]</sup>,并伴随气流阻塞,直接影响人体健康。麻杏石甘汤由麻黄、苦杏仁、炙甘草和石膏组成,出自汉代张仲景《伤寒论》,方中君药麻黄可宣肺止咳,与杏仁、石膏、炙甘草配伍,共奏清泄肺热、止咳平喘之功。麻杏石甘汤是中国传统中医方剂学中记录的临床常用方,临床研究表明,该方在改善BA的临床症状及体征等方面疗效显著,安全性好<sup>[3-4]</sup>,也是治疗BA的常用方剂中出现频率最高的方剂之一<sup>[5]</sup>。麻黄的主要有效成分麻黄碱、伪麻黄碱和挥

发油等,具有发汗、解热、镇咳、平喘、影响神经肌肉传递及中枢神经兴奋等作用。苦杏仁中的苦杏仁苷具有抗组织纤维化、抗高氧诱导肺损伤免疫抑制、免疫调节、抗炎等多种作用<sup>[3]</sup>。甘草中含有的三萜类及黄酮类具有抗炎、免疫调节作用<sup>[6]</sup>。石膏中的含水硫酸钙( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )含有丰富的微量元素,其中钙含量最大,研究表明其具有解热、抗炎、调节免疫等作用<sup>[7]</sup>。麻杏石甘汤整方具有镇咳平喘、解热、免疫调节、抗炎等多种作用<sup>[8]</sup>。

Th1/Th2免疫应答失衡已被认为是BA发病的主要机制之一<sup>[9-10]</sup>。Th细胞包括分泌 $\gamma$ 干扰素、白细胞介素(IL)-2、肿瘤坏死因子和白细胞介素(IL)-12的Th1及IL-4、IL-6等的Th2<sup>[11-12]</sup>。研究发现,IL-4

可增加血清中的免疫球蛋白(Ig)E水平并募集嗜酸性粒细胞,诱导气道高反应,其活性可作为Th2功能指标;IL-2可拮抗Th2诱导的免疫反应并抑制哮喘的发展,其活性可作为Th1功能指标,可间接反映Th1/Th2变化<sup>[13]</sup>。表皮生长因子受体(EGFR)作为气道上皮细胞(AECs)功能的调控者,在AECs损伤和修复中起到重要作用<sup>[14]</sup>。本研究旨在观察不同配比的麻杏石甘汤对氯化乙酰胆碱和磷酸组胺所致BA模型大鼠气道损伤(AI)和炎症的修复和缓解作用,以及对气管组织EGFR表达的影响,并探索得出麻杏石甘汤预防和治疗哮喘较好的药味配伍比例。

## 1 材料

**1.1 动物** 48只SPF级雄性SD大鼠,体质量(200±20)g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物合格证号SCXK(湘)2017-0004。(23±2)℃饲养,自由摄食饮水,实验前24h禁食不禁水。实验动物使用经江西中医药大学动物实验伦理委员会批准。

**1.2 试剂及药物** 麻杏石甘汤由麻黄、苦杏仁、甘草和石膏组成。麻黄为麻黄科植物草麻黄 *Ephedra sinica* 的干燥草质茎;苦杏仁为蔷薇科植物山杏 *Prunus armeniaca* var. *ansu* 的干燥成熟种子;甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 的干燥根和根茎;石膏为硫酸盐类矿物硬石膏族石膏。所有饮片经江西中医药大学药学院付小梅教授鉴定均为正品。戊巴比妥钠(美国 Merck Millipore 公司,批号 S190504);二磷酸组胺(美国 Sigma 公司,批号 101516525);氯化乙酰胆碱(中国 Solarbio 公司,批号 313G011);地塞米松磷酸钠注射液(河南润弘制药有限公司,批号 1709012);大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(江苏酶免实业有限公司,批号 MM-0180R1);IL-2、IL-4 ELISA 试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号均为 20200604);苏木素-伊红(HE)染液(南昌雨露实验器材有限公司,批号 200606);电镜专用 Gluta 固定液(北京索莱宝科技有限公司,批号 P1126);BCA 蛋白测试试剂盒(赛默飞世尔科技有限公司,批号 SE248351);EGFR(C74B9)抗体(美国 Cell Signaling 公司,批号 3); $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体,山羊抗鼠免疫球蛋白(Ig)G(杭州华安生物技术有限公司,批号分别为 HO0121、G201217);辣根过氧化物酶(HRP)标记 IgG(杭州联科生物技术有限公司,批号 A00936);原位末端标记法(TUNEL)试剂盒(瑞士 Roche 公司,批号 11684817910);马松

(Masson)染色试剂盒(北京雷根生物技术有限公司,批号 DC0032);原位杂交 EGFR 探针(上海捷瑞生物工程有限公司)。

**1.3 仪器** 402AI型超声雾化器(上海鱼跃医疗设备有限公司);YB-6LF型生物组织石蜡包埋机(亚光医用电子有限公司);RM2016型轮转式切片机、MD1000型正置显微镜(德国 Leica 公司);CX41型显微镜(日本 Olympus 公司);StatSpin ThermoBrite™型原位杂交仪(赛默飞世尔科技公司);Tissuelyser-48型全自动样品快速研磨仪(上海净信科技有限公司);MiniProten Tetra System 电泳系统、化学发光凝胶成像软件(美国伯乐公司);SpectraMax I3型多功能酶标仪(奥地利 MID 公司);TECNAI SPIRIT 型透射电镜(美国 FEI 公司);Centrifuge 5810 R 型低温冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司)。

## 2 方法

**2.1 药物制备** 实验以临床常用剂量为基础,采用混料均匀设计表  $U_n(n^{s-1})$ ,将4味中药作为4因素,使用均匀设计法设置了13个不同配伍比例。因方中麻黄、苦杏仁是其平喘作用的主要药味,故以文献报道<sup>[15-16]</sup>的麻黄-苦杏仁药对的3个配比(1:0.5、1:1、1:2)为依据,从13个配比中选择麻黄-苦杏仁的比例为1:0.5、1:1、1:2的3个配比方(A、B和C)进行考察,各组药物的具体用量如表1所示。参照文献[17]方法,制备麻杏石甘汤1:0.5、1:1、1:2组(中药A、B、C组)药液,精密称取各组麻杏石甘汤中各饮片,先将麻黄、石膏加入纯水中,浸泡30min,加热至沸腾,改用小火煎煮30min,依次加入甘草和苦杏仁,煎煮40min,趁热过滤,浓缩后定容于含生药质量浓度为  $1\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液,得麻杏石甘汤药液。各组大鼠给药量按照人与动物体表面积比计算等效剂量<sup>[18]</sup>,得麻杏石甘汤的灌胃剂量均为  $10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,正常组、模型组大鼠灌胃等体积生理盐水。

表1 麻杏石甘汤各组药物的用量

分组	麻黄	苦杏仁	甘草	石膏	总量
中药A组	15.50	7.75	61.35	15.40	100.00
中药B组	18.20	36.44	27.22	18.12	100.00
中药C组	14.29	14.29	14.29	57.14	100.00

**2.2 造模、分组及给药** 48只SD雄性大鼠适应性饲养3d后,随机分为正常组、模型组、地塞米松组和中药A、B、C组,每组8只。除正常组外,其余各

组大鼠用2%氯化乙酰胆碱与0.4%磷酸组胺等体积混合液30 s/次喷雾引喘<sup>[19]</sup>,造模前1 h,正常组和模型组大鼠灌服等体积生理盐水,地塞米松组大鼠灌服 $5 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 地塞米松溶液,中药A、B、C组分别灌服 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 相应麻杏石甘汤药液,连续7 d,1次/d。第7天雾化后肉眼观察大鼠出现烦躁不安、呼吸急促、频繁挠鼻、大小便失禁、腹肌抽搐等哮喘特征症状时记录引喘潜伏期<sup>[20-21]</sup>,随后腹腔注射2%戊巴比妥钠( $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )麻醉,腹主动脉取血后迅速取出支气管保存。

**2.3 ELISA检测各组大鼠血清中IL-2,IL-4,TNF- $\alpha$ 含量** 动物麻醉、腹主动脉取血后,参照试剂盒说明书,用ELISA检测血清中IL-2,IL-4,TNF- $\alpha$ 的含量。

**2.4 HE、Masson染色检测气管组织病理形态的变化** HE染色:参照文献<sup>[22]</sup>方法,将气管组织包埋,完成切片、脱水等操作后,封片并拍照。每张片选取4个不同视野,采用综合评分法<sup>[23-24]</sup>,选取5个评分项(黏膜上皮脱落程度、上皮杯状细胞化生、腺体腔黏液分布、毛细血管有无充血、有无炎症细胞浸润)。每个评分项最低0分,最高4分:无病变者0分;轻度病变者1分;中度病变者2分;重度病变者3分;严重损伤者4分。将各评分项的累计分作为气道病理学总评分<sup>[25]</sup>。Masson染色:参照文献<sup>[26]</sup>及Masson染色试剂盒进行染色后封片,通过显微镜拍照观察大鼠气管形态结构改变及胶原纤维的改变,采集分析样本相关部位。计算胶原阳性的蓝色面积与组织总面积的百分比,即胶原容积分数。

**2.5 透射电镜检测气管组织ACEs超微结构的变化** 使用2%戊二醛固定气管组织,4℃保存。用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗后,用锇酸将其固定,乙醇进行梯度脱水处理。Epon812-环氧丙烷1:1处理后,将Epon812包埋。用超薄切片机将包埋的气管组织切成超薄切片,并用3%醋酸双氧铀-枸橼酸铅染色。观察麻杏石甘汤对哮喘大鼠ACEs超微结构的影响。每个样本随机选择1 500倍视野进行拍照,2个专业人员进行独立分析,综合得出最终结果。

**2.6 TUNEL检测气管组织ACEs的凋亡** 根据操作说明完成包埋、切片等实验操作后,进行DAB染色,使用末端脱氧核苷酸转移酶dUTP缺口末端标记系统检测和定量凋亡细胞。使用显微镜进行观察拍照,并用成像系统收集样品图像。凋亡指数是3个200倍随机观察视野阳性核总数的平均值。

**2.7 原位杂交检测气管组织EGFR mRNA的相对表达** 根据操作说明完成包埋、切片、脱蜡等实验操作后,与原位杂交仪杂交,最后与核DAB染色杂交。使用显微镜进行成像,每个图像从5个不同的视野中随机选择,使用Image Pro Plus图像分析软件确定黏膜层及其周围部分的黏膜密度,并确定其吸光度A。

**2.8 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测气管组织中EGFR蛋白的表达** 取气管组织约40 mg,加入蛋白裂解液提取组织总蛋白后分别在全自动样品快速研磨仪中研磨成匀浆,BCA法检测蛋白浓度后,参照文献<sup>[27]</sup>方法,配制10%的SDS-PAGE凝胶电泳分离蛋白,然后电泳将蛋白转移到PVDF膜上。使用含有5%脱脂奶粉的TBST与非特异性蛋白质结合,抗EGFR(1:1 000)和小鼠抗 $\beta$ -actin单克隆抗体(1:1 000),4℃孵育过夜。次日,TBST充分洗涤膜,并与HRP偶联的二抗(1:5 000)孵育1 h,TBST充分漂洗。根据ECL说明书,使用凝胶成像软件进行检测,并用Image Lab软件分析灰度值,通过计算目的蛋白与内参的灰度值比值来分析EGFR蛋白相对表达水平。

**2.9 统计学分析** 数据分析采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和Dunnett的多重比较分析组间的统计差异,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对哮喘大鼠引喘潜伏期及IL-2,IL-4,TNF- $\alpha$ 含量的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血清中IL-2含量显著降低,IL-4及TNF- $\alpha$ 含量均明显升高( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ );与模型组比较,中药A、B、C组均可延长哮喘大鼠引喘潜伏期,中药C组延长引喘潜伏期的效果最佳( $P < 0.01$ ),中药A组IL-2含量明显升高( $P < 0.05$ ),中药B、C组差异无统计学意义;中药A、B组IL-4含量明显降低( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ ),中药C组有下降趋势,但差异无统计学意义;中药A、B、C组TNF- $\alpha$ 含量均显著降低( $P < 0.01$ ),以C组最为显著。见表2。

**3.2 对哮喘大鼠气道组织病理学评分的影响** 正常组气管黏膜清晰分为黏膜层、黏膜下层和外膜层。与正常组比较,模型组气管组织形态学改变明显,可见部分杯状细胞,气管黏膜损伤明显,黏膜脱落,黏膜下层可见大量腺体,部分有黏液,黏膜及黏膜下层血管扩张;与模型组比较,地塞米松组及中药A、B、C组气管病理损伤明显减轻。地塞米松组

表2 麻杏石甘汤对哮喘大鼠引喘潜伏期及IL-2、IL-4、TNF-α含量的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

Table 2 Effect of Mxing Shigantang on incubation period of asthma and levels of IL-2, IL-4 and TNF-α in asthmatic rats ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

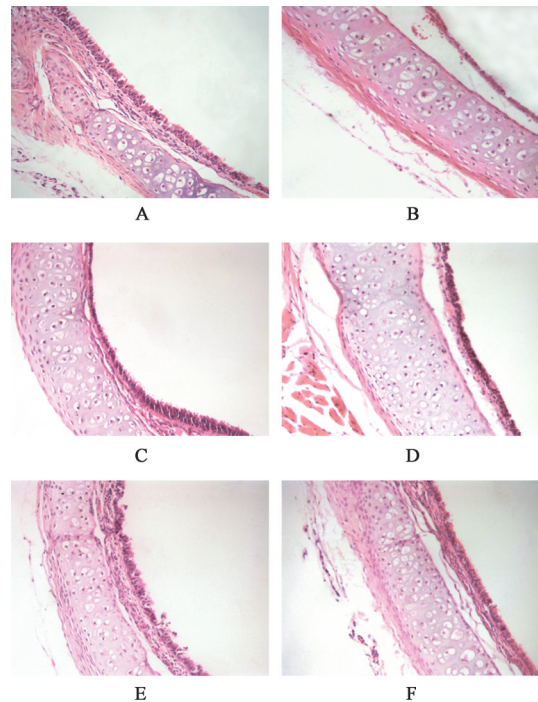
组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	引喘潜伏期/s	IL-2	IL-4	TNF-α
正常组		-	196.43±16.26	105.34±16.07	287.61±45.43
模型组		135.25±41.50	135.50±9.03 <sup>2)</sup>	147.82±12.51 <sup>2)</sup>	365.69±30.94 <sup>1)</sup>
地塞米松组	5×10 <sup>-4</sup>	224.75±37.79 <sup>3)</sup>	178.29±17.50 <sup>3)</sup>	94.44±11.841 <sup>4)</sup>	293.55±24.84 <sup>3)</sup>
中药A组	10	195.00±48.28 <sup>3)</sup>	172.73±16.42 <sup>3)</sup>	81.62±66.70 <sup>4)</sup>	189.31±27.09 <sup>4)</sup>
中药B组	10	208.75±25.85 <sup>3)</sup>	122.00±17.78	119.16±11.11 <sup>3)</sup>	145.69±19.02 <sup>4)</sup>
中药C组	10	227.38±28.37 <sup>4)</sup>	143.18±26.37	145.76±3.91	95.09±38.41 <sup>4)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>3)</sup>P<0.05,<sup>4)</sup>P<0.01(表3和表4同)

气管黏膜结构完整,上皮无明显损伤,黏膜下层腺体少见,血管无明显充血。中药A组黏膜层部分脱落,可见部分腺体;中药B组气管黏膜结构完整,上皮无明显损伤,黏膜下层腺体少见,与地塞米松组相当;中药C组气管黏膜上皮略有脱落,黏膜下有较多腺体,部分腺腔黏液增多。同时中药B组气道病理学总评分显著降低(P<0.01),与地塞米松组效果相当。见图1和表3。

**3.3 对哮喘大鼠气道组织纤维化的影响** 与正常组比较,模型组大鼠气道黏膜中可见大量胶原纤维沉积,胶原阳性的蓝色面积显著增加(P<0.01),上皮纤维化增加;与模型组比较,地塞米松组和中药A组上皮纤维化明显减轻,气道壁周围胶原沉积明显减轻(P<0.05);中药B、C组有改善组织纤维化的趋势,胶原容积分数差异无统计学意义。见图2和表3。

**3.4 对哮喘大鼠AECs超微结构的影响** 正常组气管上皮细胞整体结构正常,上皮细胞数量丰富,可见连续的假复层柱状纤毛上皮细胞,纤毛数量较多,少量纤毛断裂脱落,纤毛细胞间紧密连接清晰,未见明显扩张,细胞排列致密,核膜完整,部分细胞核仁消失,部分线粒体轻微肿胀。与正常组比较,模型组组织支气管上皮细胞整体结构异常,组织可



注:A.正常组;B.模型组;C.地塞米松组;D.中药A组;E.中药B组;F.中药C组(图2-图6同)

图1 麻杏石甘汤对哮喘大鼠气管组织病理形态的影响(HE,×200)  
Fig. 1 Effect of Mxing Shigantang on pathological morphology of trachea in asthmatic rats (HE,×200)

见支气管上皮细胞纤毛破坏,纤毛数量较少,排列

表3 麻杏石甘汤对哮喘大鼠气道病理结构,气道纤维化,细胞凋亡及EGFR mRNA表达的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 3 Effect of Mxing Shigantang on airway pathological structure, airway fibrosis, cell apoptosis and EGFR mRNA expression in asthmatic rats ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	气道病理学评分/分	胶原容积分数/%	细胞凋亡指数/%	EGFR mRNA
正常组		0.67±0.58	60.43±2.47	505.00±3.61	503.33±2.08
模型组		15.33±0.58 <sup>2)</sup>	85.43±7.05 <sup>2)</sup>	642.67±4.93 <sup>2)</sup>	641.67±5.51 <sup>2)</sup>
地塞米松组	5×10 <sup>-4</sup>	4.33±1.53 <sup>4)</sup>	66.47±8.31 <sup>3)</sup>	516.33±3.51 <sup>4)</sup>	563.67±12.66 <sup>3)</sup>
中药A组	10	11.00±1.00 <sup>3)</sup>	69.91±6.61 <sup>3)</sup>	571.67±32.13 <sup>3)</sup>	556.67±53.46 <sup>3)</sup>
中药B组	10	4.67±1.53 <sup>4)</sup>	76.54±8.06	577.33±16.92 <sup>3)</sup>	529.67±19.73 <sup>4)</sup>
中药C组	10	7.67±1.15 <sup>4)</sup>	78.09±2.08	570.00±49.00 <sup>3)</sup>	549.00±5.00 <sup>3)</sup>

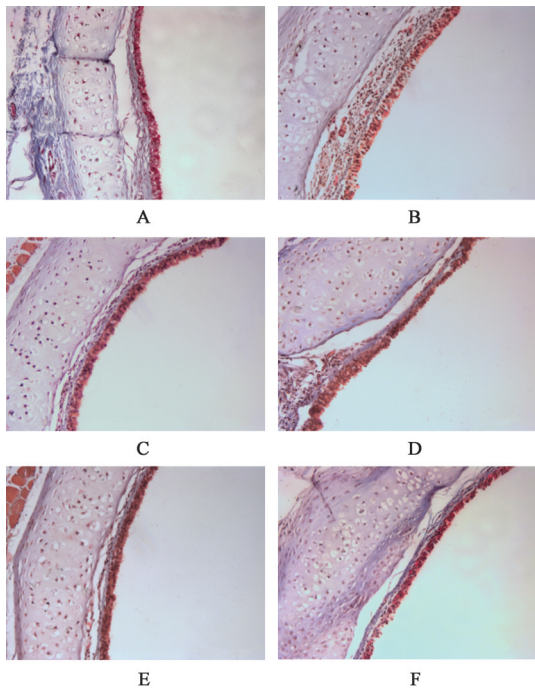


图2 麻杏石甘汤对哮喘大鼠气管组织纤维化的影响 (Masson, ×200)

Fig. 2 Effect of Mxing Shigantang on fibrosis of trachea in asthmatic rats (Masson, ×200)

稀疏脱落坏死,可见部分纤毛明显闭塞,部分细胞核膜皱缩,染色质增多、变暗、聚边,大部分核仁消失,部分线粒体轻微肿胀。与模型组比较,地塞米松组和中药A、B、C组改善了超微结构的病理变化。尤其是中药A组,支气管上皮细胞数量丰富,排列较整齐,可见少量纤毛断裂脱落,组织纤毛细胞可见较多空泡变性。见图3。

### 3.5 对哮喘大鼠气道组织AECs凋亡指数的影响

与正常组比较,模型组有大量组织上皮细胞凋亡,细胞凋亡指数显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,地塞米松组和中药A、B、C组均不同程度的抑制了细胞凋亡,地塞米松组显著降低AECs凋亡指数( $P<0.01$ ),中药A、B、C组细胞凋亡指数均明显降低( $P<0.05$ )。见图4和表3。

### 3.6 对哮喘大鼠气管组织EGFR mRNA的过度表达的影响

正常组气道上皮组织EGFR mRNA的表达较少。与正常组比较,模型组EGFR mRNA表达显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,地塞米松组和中药A、B、C组EGFR mRNA表达均明显降低( $P<0.05, P<0.01$ )。见图5和表3。

### 3.7 对哮喘大鼠气管组织EGFR蛋白表达的影响

与正常组比较,模型组大鼠气管组织EGFR蛋白表达显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,地塞米松组

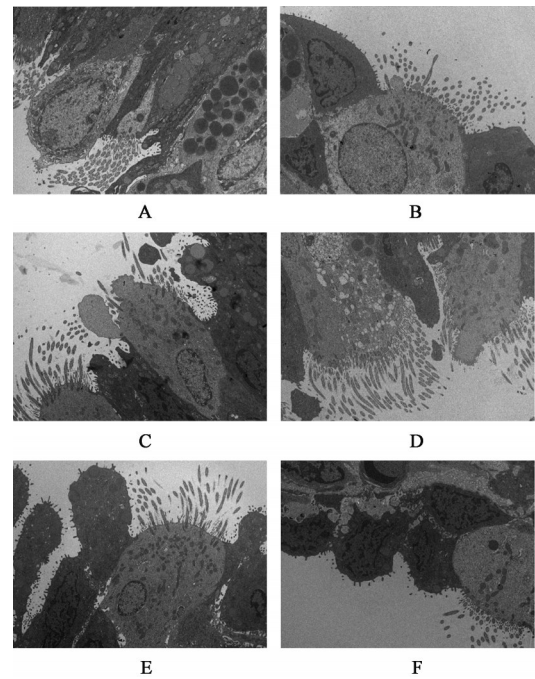


图3 麻杏石甘汤对哮喘大鼠AECs超微结构的影响 (电镜, ×1 500)

Fig. 3 Effect of Mxing Shigantang on ultrastructure of AECs in asthmatic rats (TEM, ×1 500)

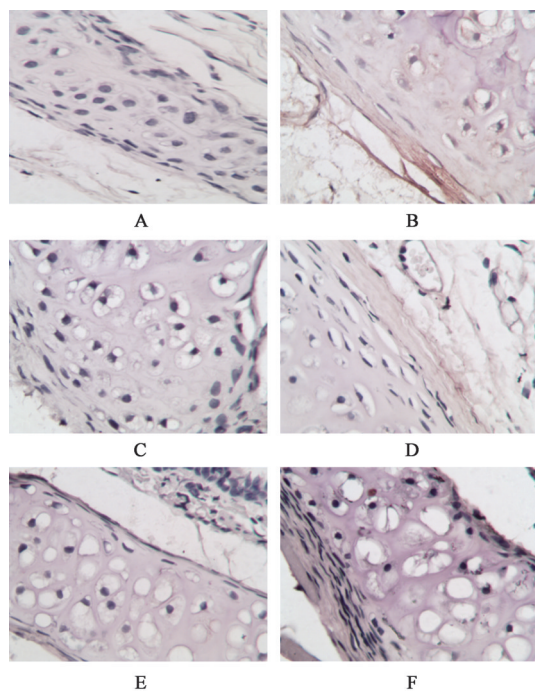


图4 麻杏石甘汤对哮喘大鼠AECs凋亡的影响 (TUNEL, ×400)

Fig. 4 Effect of Mxing Shigantang on AECs Apoptosis in asthmatic rats (TUNEL, ×400)

大鼠气管组织EGFR蛋白表达显著降低( $P<0.01$ ),中药B、C组EGFR蛋白表达明显降低( $P<0.05, P<0.01$ );中药A组差异无统计学意义。见图6和表4。

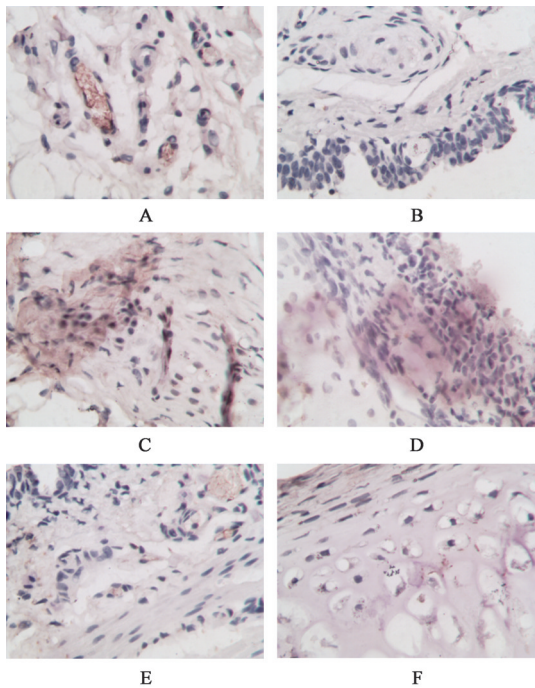


图5 麻杏石甘汤对哮喘大鼠气管组织EGFR mRNA表达的影响(原位杂交,×400)

Fig. 5 Effect of Mxing Shigantang on expression of EGFR mRNA in trachea of asthmatic rats (in situ hybridization, ×400)

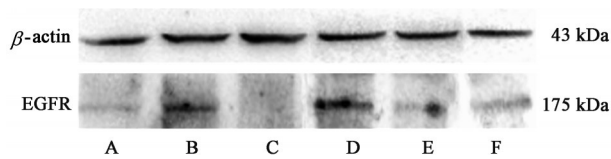


图6 哮喘大鼠EGFR蛋白表达电泳

Fig. 6 Electrophoresis of EGFR protein expression on relative in asthmatic rats

表4 麻杏石甘汤对哮喘大鼠气管组织EGFR蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 4 Effect of Mxing Shigantang on expression of EGFR protein in trachea of asthmatic rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	EGFR/β-actin
正常组		0.99±0.02
模型组		2.09±0.18 <sup>2)</sup>
地塞米松组	5×10 <sup>-4</sup>	1.08±0.03 <sup>4)</sup>
中药A组	10	2.03±0.05
中药B组	10	1.66±0.08 <sup>4)</sup>
中药C组	10	1.74±0.02 <sup>3)</sup>

#### 4 讨论

BA是由多种细胞和细胞组分参与的气道异质性疾病,具有高发病率、高致残率、高死亡率的特点<sup>[28]</sup>。BA以及其他呼吸系统疾病给患者带来了沉重的健康负担和经济负担,现代医学治疗药物主要以抗炎和症状缓解两类为主。其中β受体激动剂和

糖皮质激素在BA的治疗药物中占据主导地位<sup>[29]</sup>,临床多选择糖皮质激素联合支气管舒张剂及对症治疗的方式,能在一定时间内缓解患者症状,但整体疗效欠佳<sup>[30]</sup>,且长期使用会产生许多毒副作用及不良反应<sup>[31-32]</sup>。因此探索更经济、有效和安全的治疗药物成为现今科学研究的一大趋势。本研究采用了氯化乙酰胆碱-磷酸组胺诱导的大鼠BA模型来探讨麻杏石甘汤治疗哮喘的功效,在此基础上探索该中药复方中较优的药物配伍比例。

BA的发病因素及发生机制极其复杂,与免疫密切相关,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞是哮喘发生、发展过程中最主要的调控者,分为Th1和Th2两大类,目前认为Th1型细胞与Th2型细胞之间数量和功能的失衡,即Th2型免疫反应过度,Th1型免疫反应相对减弱是哮喘发生发展的重要因素,Th2产生IL-4、IL-5、IL-13等细胞因子促进IgE及大量炎症介质产生,诱发嗜酸粒细胞(EOS)相关气道炎症<sup>[33-35]</sup>。其中Th1细胞能调节细胞免疫功能和超敏性炎症反应,可分泌IL-2、肿瘤坏死因子等因子;Th2促进B细胞分化成为抗体分泌细胞,可分泌IL-4等因子,从而参与免疫应答。有研究表明,BA患者血清中Th1比例和IL-2水平均低于健康体检者正常水平,Th2比例和TNF-α、IL-4水平高于健康体检者正常水平,且这种变化在病情越重时越明显,说明Th1、Th2、IL-2、TNF-α、IL-4参与了BA的发生、发展过程<sup>[36-37]</sup>。当Th1/Th2比例失衡,会导致Th1和Th2分泌的细胞因子水平发生变化,机体正常免疫功能改变,产生炎症反应,病情加重会进一步降低IL-2水平,增高IL-4及TNF-α水平,诱发气道收缩、黏液分泌增加、血管渗出增多、胶原沉积等气道炎症反应<sup>[38]</sup>。Th1及Th2细胞的特征性因子IL-2、IL-4,在BA发病过程中从正性负性两方面调控CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞的分化和功能,通过增强Th1型反应,抑制Th2型反应有效改善BA治疗效果<sup>[39-40]</sup>。在这项研究中,通过检测每组大鼠血清中细胞因子的表达,麻杏石甘汤可显著降低BA大鼠血清中IL-4、TNF-α的表达水平,显著提高IL-2的表达水平,对Th1/Th2有调节作用。

在BA的病理生理过程中,促炎性细胞因子的激活和细胞损伤使上皮处于持续的损伤和修复状态,最终可能导致气道重塑<sup>[41]</sup>。已有研究证明BA患者气道上皮有损伤,屏障完整性受损。以上皮损伤和修复功能受损为特征的气道重塑、网状基底膜增厚、气道平滑肌和杯状细胞肥大、纤毛细胞粘液分泌增加及血管生成可与气道炎性反应共同发

生<sup>[42-43]</sup>。EGFR是AECs功能的调控者,在AECs损伤和修复及气道重塑中起重要作用<sup>[44]</sup>。AECs损伤后,其产生的EGF因子、转化生长因子- $\alpha$ 等配体与EGFR结合后活化,激活细胞外信号调节激酶传导通路,上调呼吸道黏蛋白5AC(MUC5AC)表达,诱导杯状细胞过分增生和呼吸道黏液过度分泌,可能出现气道重塑。在屋尘螨诱发的BA模型中,抑制EGFR信号转导可降低杯状细胞的化生和气道高反应性<sup>[45]</sup>。一项使用OVA诱导的哮喘小鼠模型的研究表明,用EGFR或Src抑制剂治疗可以同等程度地改善支气管周围炎症、气道重塑和气道高反应性<sup>[46]</sup>。以上这些研究表明,EGFR的表达和激活在介导BA的杯状细胞化生和气道高反应性中具有重要意义,尤其是在气道上皮。EGFR被认为是通过调节PI3K途径的功能,以及对T或B细胞等的细胞分化产生影响而缓解哮喘<sup>[47]</sup>。有研究发现EGFR具有抑制AECs凋亡的效应,可能与EGFR上调AECs中B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达有关,Bcl-2相关X蛋白(Bax)/Bcl-2在细胞中的比例决定凋亡程度,从而EGFR达到抑制细胞凋亡的目的<sup>[48]</sup>。EGFR抑制剂吉非替尼长期使用可通过诱导新生杯状细胞的凋亡逆转气道重塑<sup>[49]</sup>。而本研究结果表明,麻杏石甘汤不仅可以促进气道组织这些病理改变和超微结构变化的修复,抗气管组织上皮纤维化,减少AECs凋亡,还能抑制气管组织氯化乙酰胆碱-磷酸组胺诱导的EGFR mRNA和EGFR蛋白的表达,维持促凋亡和抗凋亡之间的动态平衡,从而达到修复AI和减轻气道重塑的目的。

中药麻黄、苦杏仁、甘草及石膏单味药使用时成分复杂,往往多种功效并存,而多味药组成的中药复方的功效是单味中药功效的综合体现,且多味中药配伍后可达到增效减毒等功效<sup>[50-51]</sup>。有文献报道麻黄-苦杏仁不同比例配伍均有急性毒性拮抗作用,其机制与药对水提物中苦杏仁苷的立体选择性代谢有关<sup>[52]</sup>。麻黄-石膏配伍后,石膏可提高伪麻黄碱的达峰浓度,延长甲基麻黄碱的体内滞留时间,从而实现对麻黄平喘的增效作用,对去甲基麻黄碱和麻黄碱的减毒作用<sup>[53-54]</sup>。麻黄-甘草配伍可促进去甲基麻黄碱、麻黄碱和伪麻黄碱在体内的吸收和分布,起着减毒增效的作用<sup>[55]</sup>。经过配伍的麻杏石甘汤复方,减毒增效作用更加显著。麻杏石甘汤可通过调节IL-2、IL-4、TNF- $\alpha$ 等细胞因子的水平调节哮喘大鼠的Th1/Th2失衡,减轻气道损伤,抑制气道重塑,并修复气道生理结构,减少EGFR的表达,从

而有效预防和治疗氯化乙酰胆碱-磷酸组胺诱发的BA。本研究发现,中药A组(麻黄-苦杏仁1:0.5)在缓解或抑制BA的发展中效果较好,表明该方中麻黄和苦杏仁的比例2:1时为较优的配比,结果与文献报道相一致<sup>[56]</sup>。本研究可为麻杏石甘汤临床干预BA提供部分实验依据,但其药效物质基础、药理作用及机制、配伍规律等科学内涵尚未完全明确,仍然需要进行系统地研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 张方琪,韩新鹏,张芳,等. 动态观察过敏原诱导的哮喘小鼠模型从急性炎症到慢性重塑的发展[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(2):380-384.
- [2] COLEMAN S L, SHAW O M. Progress in the understanding of the pathology of allergic asthma and the potential of fruit proanthocyanidins as modulators of airway inflammation[J]. Food Funct, 2017, 8(12): 4315-4324.
- [3] 李献超. 麻杏石甘汤治疗支气管哮喘急发期的临床观察[J]. 中药药理与临床,2015,31(1):292-293.
- [4] 刘春雨. 麻杏石甘汤治疗支气管哮喘急发期的临床疗效分析[J]. 中国医学创新,2012,9(35):47-48.
- [5] 李学良,许朝霞,王忆勤. 支气管哮喘发病机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2012,30(9):1960-1963.
- [6] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究,2014,6(10):147-148.
- [7] 张炳权. 麻杏石甘汤加减治疗痰热内蕴型哮喘的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(24):9-10,12.
- [8] 付新,刘阳,王雪梅,等. 麻杏石甘汤的研究进展[J]. 中医药信息,2017,34(2):126-128.
- [9] RAHIMI R A, NEPAL K, CETINBAS M, et al. Distinct functions of tissue-resident and circulating memory Th2 cells in allergic airway disease[J]. J Exp Med,2020,doi:10.1101/2020.03.25.006858.
- [10] BOSKABADY M H, NEAMATI A. Improvement of tracheal responsiveness and Th1/Th2 balance in a rat model of asthma, treated with portulaca oleracea[J]. Altern Ther Health Med,2020,26(6):34-42.
- [11] 吴献青,方小玲,聂妹芳,等. IL-1 $\beta$ 或TNF- $\alpha$ 干预的子宫蜕膜细胞对母胎界面Th1/Th2及Th17/Treg平衡的影响[J]. 中南大学学报:医学版,2017,42(1):66-71.
- [12] KWAK E J, HONG J Y, KIM M N, et al. Chitinase-like 1 drives allergic skin inflammation via Th2

- immunity and M2 macrophage activation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(11): 1464-1474.
- [13] MATTHEWS N C, PFEFFER P E, MANN E H, et al. Urban particulate matter-activated human dendritic cells induce the expansion of potent inflammatory Th1, Th2, and Th17 effector cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(2): 250-262.
- [14] GUO L, LI L, WANG W, et al. Mitochondrial reactive oxygen species mediates nicotine-induced hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression in human non-small cell lung cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(6): 852-861.
- [15] 谢颖, 汤庆发, 徐文杰, 等. 不同配伍比例对麻黄-苦杏仁药对有效成分含量的影响[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(11): 2686-2688.
- [16] 谭晓梅, 郭阳, 余林中, 等. 麻黄-苦杏仁药对配伍及不同配比对急性毒性及平喘作用的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(1): 82-84.
- [17] 杨丽, 李莹, 王清娴, 等. 麻黄-苦杏仁药对配比与有效成分含量变化规律研究[J]. *中国当代医药*, 2017, 24(5): 4-7, 11.
- [18] 魏伟, 吴希美, 李远见. *药理实验方法学*[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 71.
- [19] MA J X, XIAO X, ZHOU K F, et al. Herb pair of ephedrae herba-Armeniacae Semen Amarum alleviates airway injury in asthmatic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113745.
- [20] 张国山, 邱冉冉, 潘江, 等. 艾灸对哮喘大鼠“肺俞”穴局部皮肤中组胺和神经肽的影响[J]. *针刺研究*, 2020, 45(2): 117-121.
- [21] 孙乐, 罗银河, 王孟清, 等. 咳喘宁对RSV诱导哮喘大鼠的治疗作用及对IL-33表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(17): 2120-2125.
- [22] 常晶, 姚战非, 张铎, 等. 基于miR-155/SOCS1轴研究复方甘草酸苷治疗特应性皮炎小鼠的作用机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(13): 1583-1588.
- [23] MURRAY J F, MATTHAY M A, LUCE J M, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(3): 720-723.
- [24] TAKAO Y, MIKAWA K, NISHINA K, et al. Attenuation of acute lung injury with propofol in endotoxemia[J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(3): 810-816.
- [25] 汪路明. LTB4相关通路及上皮-间质转化对肺移植后闭塞性细支气管炎的作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [26] 张震, 李孟露, 赵振坤, 等. 百令胶囊对支气管哮喘小鼠的治疗效果[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(5): 398-401, 407.
- [27] WANG Z, LIANG X, XIONG A, et al. Helichrysetin and TNF- $\alpha$  synergistically promote apoptosis by inhibiting overactivation of the NF- $\kappa$ B and EGFR signaling pathways in HeLa and T98G cells[J]. *Int J Mol Med*, 2021, doi: 10. 3892/ijmm. 2021. 4882.
- [28] 王康, 孟泳, 芦晓帆, 等. 麻黄-苦杏仁药对治疗支气管哮喘机制研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(6): 205-212.
- [29] 沈华浩. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697.
- [30] 李静洁. 宣肺止咳方联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能和血清总IgE的影响[J]. *陕西中医*, 2018, 39(1): 29-31.
- [31] DA SILVA A L, MAGALHÃES R F, BRANCO V C, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib reduces lung inflammation and remodelling in experimental allergic asthma[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(7): 1236-1247.
- [32] SHI Q, WANG X, LIU J, et al. Anti-asthma effect of an active components group from decoction of *Pheretima aspergillum* and its chemical composition characterized by liquid chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry[J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(2): 867-876.
- [33] 曹建, 阳永珍, 罗天勇. 泛福舒对支气管哮喘急性发作患者Th1/Th2细胞平衡及临床症状的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(12): 2255-2258.
- [34] SEUMOIS G, RAMIREZ-SUATEGUII C, SCHMIEDEL B J, et al. Single-cell transcriptomic analysis of allergen-specific T cells in allergy and asthma[J]. *Sci Immunol*, 2020, doi: 10. 1126/sciimmunol. aba6087.
- [35] 刘凤娟, 马爱国, 陈璐璐, 等. 青岛地区支气管哮喘合并老龄结核病患者Th1/Th2细胞因子水平及危险因素分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(6): 528-530.
- [36] 罗泳仪, 侯宪云, 张静. 支气管哮喘患者外周血IL-2、TNF- $\alpha$ 水平变化的意义[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(7): 1242-1243.
- [37] CASCIANO J, KRISHNAN J A, SMALL M B, et al. Value of peripheral blood eosinophil markers to predict severity of asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1): 109.
- [38] 杨今实, 金香, 孙天一, 等. 朝医麻黄定喘汤对哮喘小鼠MAPKs/NF- $\kappa$ B/VEGF信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4448-4452.

- [39] 孙洮玉,杨斌,徐荣谦,等. 加味芎蝎散对咳嗽变异性哮喘大鼠咳嗽反应及气道平滑肌中IL-8-CXCR1通路蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(2):8-10.
- [40] GIBBONS F K, ISRAEL E, DEYKIN A, et al. The combined effects of zafirlukast, prednisone, and inhaled budesonide on IL-13 and IFN- $\gamma$  secretion[J]. J Clin Immunol,2005,25(5):437-444.
- [41] WANG Y N, ZHANG L L, FAN X Y, et al. Poly-L-arginine induces apoptosis of NCI-H292 cells via ERK1/2 signaling pathway[J]. J Immunol Res,2018,2018:3651743.
- [42] 金明珠,陈晓秋,李钰,等. 气道上皮细胞损伤修复在哮喘中的研究进展[J]. 疑难病杂志,2021,20(3):315-319.
- [43] WANG M, TAN G, ELJASZEWICZ A, et al. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells[J]. J Allergy Clin Immunol,2019,143(5):1892-1903.
- [44] JOHNSON J L, PILLAI S, PERNAZZA D, et al. Regulation of matrix metalloproteinase genes by E2F transcription factors: Rb-Raf-1 interaction as a novel target for metastatic disease[J]. Cancer Res,2012,72(2):516-526.
- [45] LE CRAS T D, ACCIANI T H, MUSHABEN E M, et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2011,300(3):414-421.
- [46] EL-HASHIM A Z, KHAJAH M A, RENNO W M, et al. Src-dependent EGFR transactivation regulates lung inflammation via downstream signaling involving ERK1/2, PI3K $\delta$ /Akt and NF- $\kappa$ B induction in a murine asthma model[J]. Sci Rep,2017,7(1):9919.
- [47] MACGLASHAN D J, MOORE G, MUCHHAL U. Regulation of IgE-mediated signalling in human basophils by CD32b and its role in Syk down-regulation; basic mechanisms in allergic disease [J]. Clin Exp Allergy,2014,44(5):713-723.
- [48] CASALINO-MATSUDA S M, MONZON M E, FORTEZA R M. Epidermal growth factor receptor activation by epidermal growth factor mediates oxidant-induced goblet cell metaplasia in human airway epithelium [J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2006,34(5):581-591.
- [49] 宋娇,马战平,刘大鹏,等. 吉非替尼对哮喘小鼠模型气道上皮重塑抑制作用的研究[J]. 陕西医学杂志,2015,44(6):646-648.
- [50] 谭晓梅,刘昌顺,汤庆发,等. 基于功效成分体内过程的中药复方配伍及方证相应研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2021,23(3):655-661.
- [51] 潘志强,谢海纳. 虚实并治中药分类及药性特征分析 [J]. 广州中医药大学学报,2020,37(12):2458-2465.
- [52] 叶晓滨. 麻黄常用药对化学成分与药理作用的研究进展[J]. 中医研究,2021,34(3):57-62.
- [53] 霍慧灵,李汉成,卫平,等. 麻黄-石膏配伍前后麻黄类生物碱的血浆药动学和尿排泄特征的变化[J]. 中国中药杂志,2015,40(5):963-970.
- [54] 霍慧灵,李汉成,任孟月,等. 石膏用量对麻黄入血生物碱类的影响[J]. 中成药,2015,37(8):1689-1695.
- [55] 卫平,郑芳昊,霍慧灵,等. 不同配伍比例对麻黄-甘草药对中麻黄类生物碱成分血浆药动学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(7):100-105.
- [56] 郭阳. 麻黄类药对组成规律的基础研究[D]. 广州:南方医科大学,2013.

[责任编辑 孙丛丛]