

宣肺平喘方对哮喘小鼠气道炎症及 Th17/Treg 平衡的影响

张业清¹, 苏克雷¹, 庞中化¹, 蔡雪婷¹, 朱佳², 朱启勇¹, 黄雅菊¹, 胡春萍^{1*}

(1. 江苏省中医药研究院, 南京 210028; 2. 江苏省中医院, 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨宣肺平喘方对卵清蛋白(OVA)致敏哮喘小鼠模型气道炎症及 Th17/Treg 平衡的影响。方法:55 只 6~8 周雌性 Balb/C 小鼠随机分为正常组、模型组、泼尼松组(7.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、宣肺平喘方低、高剂量组(16.72, 66.88 g·kg⁻¹·d⁻¹), 每组 11 只。除正常组用生理盐水注射及气道雾化外,其余各组小鼠均采用 OVA 致敏及激发的方法建立哮喘模型,各干预组于哮喘激发后给予相应的药物灌胃,正常组、模型组用生理盐水,连续 15 d,末次给药后处死小鼠,取肺组织进行病理切片及苏木素-伊红(HE)染色,酶联免疫吸附法(ELISA)法检测小鼠血清白细胞介素(IL-4),转化生长因子-β(TGF-β)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,流式细胞术检测血液中 Th17 细胞和 Treg 细胞的比例。结果:与模型组比较,各治疗组的肺组织损伤均有减轻,IL-4, TNF-α 水平均低于模型组($P < 0.05$), TGF-β 水平均高于模型组($P < 0.05$), 血液中 Th17 细胞水平低于模型组, Treg 细胞水平高于模型组。宣肺平喘方低、高剂量组在降低 IL-4, TNF-α 水平, 升高 TGF-β 水平方面与泼尼松组比较无统计学差异,在降低血液 Th17 细胞比例, 升高血液 Treg 细胞比例方面优于泼尼松组。结论:宣肺平喘方对哮喘小鼠的肺组织黏膜损伤具有一定的保护作用,其机制可能与下调 Th17 细胞水平, 上调 Treg 细胞水平, 恢复 Th17/Treg 细胞平衡, 从而使得血清中炎症因子 IL-4, TNF-α 的含量降低, 抑炎因子 TGF-β 的含量增加有关。

[关键词] 哮喘; 宣肺平喘方; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; 白细胞介素-4; 肿瘤坏死因子-α; 转化生长因子-β

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0119-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060119

Effects of Xuanfei Pingchuan Formula on Airway Inflammation and Th17/Treg Cells in Asthmatic Mice

ZHANG Ye-qing¹, SU Ke-lei¹, PANG Zhong-hua¹, CAI Xue-ting¹,
ZHU Jia², ZHU Qi-yong¹, HUANG Ya-ju¹, HU Chun-ping^{1*}

(1. Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanjing 210028, China;

2. Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To study the impact of Xuanfei Pingchuan formula on airway inflammation and Th17/Treg cells in the asthmatic mice induced by ovalbumin (OVA). **Method:** The 55 female Balb/C mice at the age of 6-8 weeks were randomly divided into normal group, model group, prednisone group (7.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), low and high dose Xuanfei Pingchuan formula groups (16.72, 66.88 g·kg⁻¹·d⁻¹), with 11 mice in each group. Asthmatic mice models were established by OVA with intra-abdominal injection and inhalation, while the mice in normal group received injection and airway atomization of normal saline (NS). Mice in each treatment group were administered with corresponding drugs by gavage after provocation test, and the normal group and model group received normal saline. After treatment for 15 days, all the mice were put into death after the last administration. The lung tissues of mice were observed by pathological section and HE staining. The level of serum

[收稿日期] 20150205(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503573);江苏省中医药管理局项目(LZ 11050);江苏省“六大人才高峰”第十二批高层次人才项目(WSN-010)

[第一作者] 张业清, 硕士, 主任医师, 副教授, 从事中西医结合治疗呼吸系统疾病的临床和实验研究, Tel: 025-85639241, E-mail: xzzhangyq@163.com

[通讯作者] * 胡春萍, 硕士, 研究员, 从事中医药治疗肿瘤的实验研究, Tel: 025-85608666, E-mail: njhep66@126.com

interleukin-4 (IL-4), transforming growth factor- β (TGF- β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The proportion of Th17 cells and Treg cells in the blood were detected by flow cytometry (FC). **Result:** Compared with the model group, injury of lung tissues was alleviated in various treatment groups, and the levels of IL-4, TNF- α were decreased ($P < 0.05$), the level of TGF- β was increased ($P < 0.05$), the level of Th17 cells was decreased while the level of Treg cells was increased. There was no statistically significant difference in levels of IL-4, TNF- α and TGF- β between prednisone group and Xuanfei Pingchuan formula low and high dose groups. However, Xuanfei Pingchuan formula low and high dose groups had better effect in decreasing Th17 cells proportion and increasing Treg cells proportion. **Conclusion:** Xuanfei Pingchuan formula has certain protective effect for the mucosa damage of lung tissues in asthmatic mice. Its mechanism may be related to down-regulating Th17 cells level, up-regulating Treg cells level, and restoring the balance of Th17/Treg cells, thus decreasing the levels of inflammatory cytokines IL-4, TNF- α and increasing anti-inflammatory cytokines TGF- β .

[Key words] asthma; Xuanfei Pingchuan formula; Th17 cells; Treg cells; interleukin-4; tumor necrosis factor- α ; transforming growth factor- β

哮喘 (asthma)是由多种细胞和细胞因子共同参与的慢性炎症气道反应,是一种常见的慢性呼吸道疾病^[1-2]。据全球哮喘防治倡议(GINA)报道,全世界至少有 3 亿人患有哮喘,而每年有 25 万人死于该疾病,我国至少有两千万以上的哮喘患者^[3]。目前西医治疗哮喘常以糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂等抑制气道炎症, β_2 受体激动剂、茶碱类等降低气道高反应性,从而达到控制症状、预防发作的目的,但远期疗效并不满意,且在安全性方面尚存在诸多问题^[4],同时也会加重病人经济负担^[5]。基于目前现代医学对哮喘治疗的药物缺陷,寻求更有效的治疗方法和药物迫在眉睫。

近十多年来,在哮喘研究中,炎症细胞、炎性介质构成的复杂网络受到关注^[6],认为哮喘是一种气道慢性炎症性疾病,气道炎症学说成为学界共识。Th2 占优势的 Th1/Th2 失衡是哮喘气道炎症学说的机制之一^[7],新的研究发现 Th17,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)与哮喘免疫调节密切相关。一些中药复方被证实通过调节 Th17/Treg 平衡来治疗哮喘,研究发现苏子降气汤通过影响哮喘动物模型血清中白细胞介素-17(IL-17),IL-10 的水平,干预 Th17/Treg 失衡,从而达到解痉、平喘的功效^[8];补肾益气方亦可通过抑制 Th17 功能,增强 Treg 功能来治疗哮喘模型小鼠^[9]。宣肺平喘方是江苏省名中医、国务院特殊津贴享受者、南京中医药大学教授朱启勇主任中医师治疗哮喘有效经验方,其药物组成包括麻黄、蝉衣、杏仁、川贝母、葶苈子、钩藤、乌梅、石韦、甘草。长期临床实践中,笔者发现该方对支气管哮喘患者有显著的疗效。现代中药药理研究

报道,麻黄碱、甘草酸能舒张气管平滑肌,缓解哮喘症状,如果联用效果增强^[10],且甘草酸还能抑制炎症因子 IL-4^[11],其他诸如苦杏仁苷、贝母生物碱、芥子苷等均具有止咳平喘的作用^[12-14],而蝉衣多糖具有抗过敏的作用^[15]。宣肺平喘方是否亦能通过调节 Th17/Treg 平衡来治疗哮喘。为此,本研究利用现代药理学研究技术,通过复制哮喘小鼠模型,采用酶联免疫吸附法(ELISA)法检测小鼠血清白细胞介素-4(IL-4),转化生长因子- β (TGF- β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,流式细胞术检测血液中 Th17 细胞和 Treg 细胞的比例,从而评价宣肺平喘方水煎剂对哮喘小鼠气道炎症及 Th17/Treg 细胞的影响。

1 材料

1.1 动物 SPF 级健康雌性 Balb/C 小鼠 55 只,6~8 周龄,体重 18~22 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司,合格证号 SCXK(沪)2008-0016。饲养于江苏省中医药研究院动物实验中心,空调下笼式笼养,环境温度(23±3)℃,湿度(55±5)%,每天自由饮水(清洁自来水)及进食标准饲料。

1.2 药物及试剂 宣肺平喘方由麻黄 9 g,蝉衣 9 g,杏仁 10 g,川贝 10 g,葶苈子 10 g,钩藤 12 g,乌梅 5 g,石韦 20 g,甘草 6 g 等中药组成,由江苏省中医药研究院提供。将已购的上述生药,分别以 2 倍水煎 2 次,每次煎煮 2 h,最后将 2 次水煎液混合并用旋转蒸发仪浓缩至约 0.5 g·mL⁻¹的溶液,4℃冰箱保存备用,每次所配置的药液限 1 周内使用。醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号 H33021207)。卵清蛋白(OVA,美国 Sigma 公司,批号 A5253),氢氧化铝粉末(成都市科龙化工试剂

厂,批号 20090207),小鼠 IL-4, TGF- β , TNF- α ELISA 试剂盒以及佛波酯(PMA),布雷非德菌素 A(BFA), CD4-FITC, 抗 IL-17-PE, CD25-APC, 抗 Foxp3-PE 抗体(美国 Ebioscience 公司), RPMI1640(美国 Life Technologies 公司,批号 1312056),胎牛血清(FBS,美国 Life Technologies 公司,批号 1244840),苏木素-伊红(HE)染液(南京建成生物工程研究所)。

1.3 仪器 WX-YQ04 型超声雾化吸入器(德国 PARI GmbH 公司),Axiovert 40 倒型置显微镜(美国 Carl Zeiss 公司),RM2235 型石蜡切片机(德国 LECIA 公司),660000 型流式细胞仪(美国 Millipore 公司),FC 型全自动酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

2 方法

2.1 分组 55 只 Balb/C 小鼠按区组随机法分成 5 组,分别为正常组、模型组、泼尼松组、宣肺平喘方低剂量组、宣肺平喘方高剂量组,每组 11 只。

2.2 动物模型建立 参照 McMillan 等^[16]小鼠哮喘模型制作方法并加以改良,采用 OVA 腹腔注射致敏和雾化吸入激发。除正常组外,其余各组小鼠分别于第 1 天 *ip* OVA 悬液(100 mL 生理盐水中加入 20 mg 的 OVA,同时加入 2.25 g 的佐剂氢氧化铝粉末,摇匀过夜)150 μ L 进行致敏;第 14 天,重复致敏 1 次;第 28 天开始,以含 1% OVA 的 PBS 溶液通入雾化吸入箱,5 min 后放入造模小鼠,雾化 1 h(雾粒直径不超过 1 μ m)进行激发,每日 1 次,连续激发 5 d,激发当天开始给药,连续 15 d;正常组小鼠以等量的生理盐水进行 *ip* 及雾化吸入。

2.3 给药 各组小鼠均于第 28 天给小鼠雾化 1 h 后,开始 *ig* 给药,每日 1 次,连续 15 d。根据文献记载^[17],按照人和动物用药比例换算,泼尼松组的给药量 7.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,宣肺平喘方低、高剂量组给药量 16.72,66.88 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。正常组和模型组每天以等体积的生理盐水 *ig*。

2.4 标本制备 最后 1 次给药 24 h 后,用 10% 水合氯醛(2.5 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) *ip* 麻醉小鼠,用手术器械剪开胸骨,完全暴露胸腔,操作中注意避开胸腔中的大血管。右心室穿刺取血,收集部分新鲜血液于离心管中,其余血液放于离心管中,静置待血液凝固,4 $^{\circ}\text{C}$, 3 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min,取血清分装于离心管中, -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。提取肺组织,浸入 10% 中性甲醛溶液中固定。

2.5 肺组织病理学观察 小鼠肺组织固定 24 h

后,进行梯度脱水和石蜡包埋,包埋好的蜡块保存在 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,以 5 μm 的厚度切片,展片机中充分展片后捞片,然后在烤片机上烤片 3 h,即可行 HE 染色观察肺组织的形态。

2.6 血清 IL-4, TGF- β 和 TNF- α 含量的测定 用 ELISA 法测定,具体步骤按照试剂盒说明书进行操作。

2.7 新鲜血液中 Th17 和 Treg 细胞含量的测定 用加有刺激剂 PMA 和阻断剂 BFA 的 RPMI1640 培养基(含 10% 胎牛血清)将预留的部分新鲜血液在培养箱中培养 5 h,加入抗 CD4-FITC 孵育 30 min,固定破膜后加入抗 IL-17-PE 染色 30 min,流式细胞仪分析 Th17 细胞比例。用红细胞裂解液裂解处理新鲜血液,用抗 CD4-FITC 和抗 CD25-APC 孵育细胞 30 min,固定和破膜后用抗 Foxp3-PE 染色 30 min,流式细胞仪测定 Treg 细胞的比例。

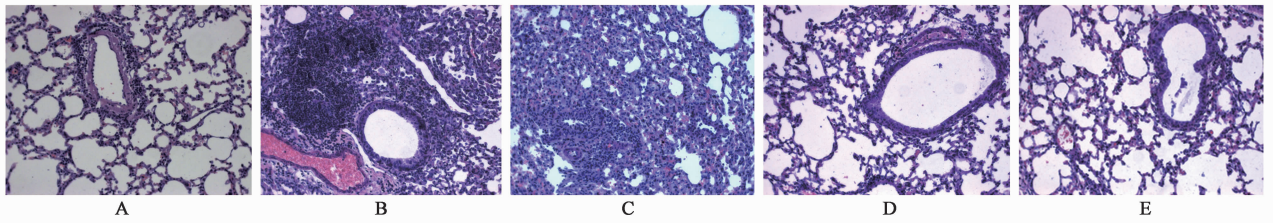
2.8 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,方差齐者采用 SNK 运法进行比较,方差不齐时采用 Dunnett's T3 进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠肺组织病理学的影响 正常组见肺组织结构完整清晰,支气管黏膜上皮及肌层完好,管腔规则,肺泡结构完整,无炎性细胞浸润。模型组支气管管壁结构破坏,管腔狭窄,肺泡壁毛细血管扩张、充血,见大量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润。泼尼松组肺组织和支气管管壁仍有轻到中度损伤,肺泡壁毛细血管轻中度扩张、充血,可见部分嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。宣肺平喘方低剂量组支气管壁轻中度损伤,肺泡壁毛细血管轻度扩张、充血,肺组织中见嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。宣肺平喘方高剂量组支气管壁未见明显受损,肺泡壁毛细血管无明显扩张、充血,肺组织中偶见少量嗜酸性粒细胞浸润。见图 1。

3.2 对小鼠血清 IL-4, TGF- β 及 TNF- α 含量比较 与正常组比较,模型组小鼠血清 IL-4, TNF- α 水平升高, TGF- β 水平降低($P < 0.05$)。与模型组比较,泼尼松组和宣肺平喘低、高剂量组 IL-4, TNF- α 水平低于模型组($P < 0.05$),泼尼松组和宣肺平喘低、高剂量组 TGF- β 水平高于模型组($P < 0.05$);泼尼松组、宣肺平喘低、高剂量组 IL-4, TGF- β 及 TNF- α 水平比较差异无统计学意义。见表 1。

3.3 对小鼠血液中 Th17 细胞比例的影响 与正常



A. 正常组; B. 模型组; C. 泼尼松组; D. 宣肺平喘方 16.72 g·kg⁻¹ 组; E. 宣肺平喘方 66.88 g·kg⁻¹ 组 (图 2~3 同)

图 1 宣肺平喘方对小鼠肺组织病理学影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effects of Xuanfei Pingchuan formula on lung tissue pathology in mice (HE, ×200)

表 1 宣肺平喘方对小鼠血清中 IL-4, TGF-β 及 TNF-α 含量的影响 (x̄ ± s, n = 11)

Table 1 Effects of Xuanfei Pingchuan formula on IL-4, TGF-β, TNF-α in mice serum (x̄ ± s, n = 11)

μg·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-4	TGF-β	TNF-α
正常	-	49.33 ± 10.24	335.37 ± 41.28	362.47 ± 42.33
模型	-	279.82 ± 22.68 ¹⁾	110.51 ± 18.74 ¹⁾	662.75 ± 83.72 ¹⁾
泼尼松	7.5 × 10 ⁻³	86.47 ± 10.15 ²⁾	325.78 ± 35.45 ²⁾	380.58 ± 34.89 ²⁾
宣肺平喘方	16.72	94.72 ± 9.57 ²⁾	323.18 ± 55.68 ²⁾	402.22 ± 51.40 ²⁾
	66.88	79.27 ± 12.68 ²⁾	296.10 ± 47.70 ²⁾	375.69 ± 36.52 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾P < 0.05;与模型组比较²⁾P < 0.05。

组比较,模型组血液中 Th17 细胞比例升高;泼尼松组血液中 Th17 细胞比例下调;宣肺平喘方低、高剂量组均能减少小鼠血液中 Th17 细胞比例,见图 2。

3.4 对小鼠血液中 Treg 细胞比例的影响 与正常

组比较,模型组小鼠血液中 Treg 细胞比例降低;泼尼松组血液中 Treg 细胞比例上调;宣肺平喘方低、高剂量组均能增加小鼠血液中 Treg 细胞比例,且呈剂量依赖性。见图 3。

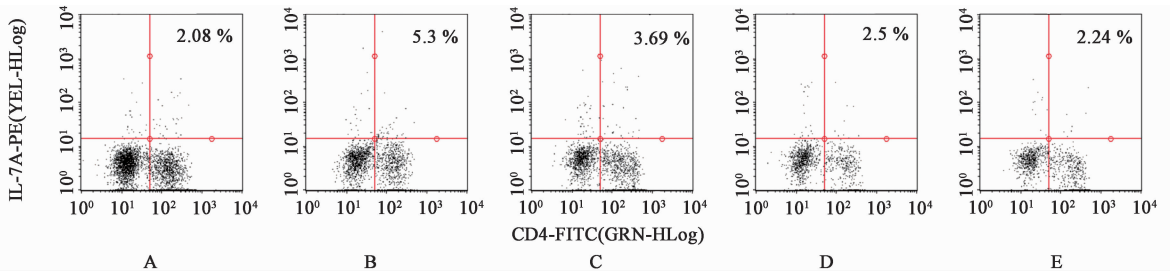


图 2 宣肺平喘方对小鼠血液中 Th17 细胞比例的影响

Fig. 2 Effects of Xuanfei Pingchuan formula on Th17 cells proportion in mice blood

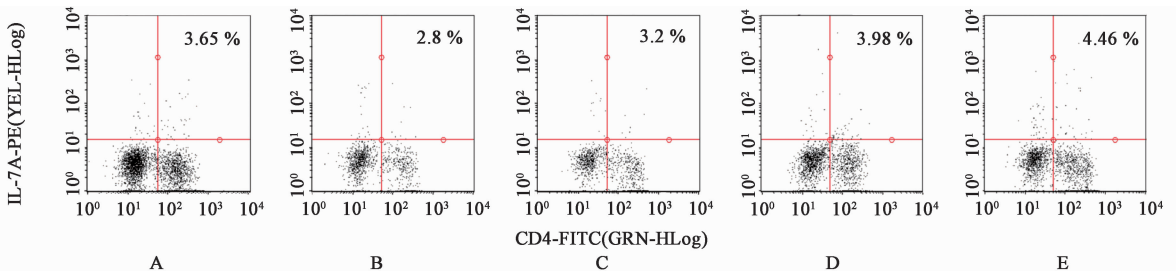


图 3 宣肺平喘方对小鼠血液中 Treg 细胞比例的影响

Fig. 3 Effects of Xuanfei Pingchuan formula on Treg cells proportion in mice blood

4 讨论

哮喘属于中医“哮病”范畴,其病机为痰瘀内伏于肺,复加外感、烟雾刺激等致痰阻气道、肺管狭窄,致使肺失宣降,哮喘由之而起^[18]。哮喘发时治疗当

宣肺平喘、化痰止咳^[19]。有研究表明哮喘发病机制中除 Th1/Th2 失衡外,还存在 Th17 细胞与 CD4⁺CD25⁺Treg 比例和功能的失衡。Th17 细胞, Treg 细胞与 Th1, Th2 细胞均是抗原刺激机体后由初始 T

细胞在不同的细胞因子环境下分化的免疫活性细胞。Th17细胞主要分泌IL-17和IL-23等炎症因子,该类细胞的特异性转录因子是维甲酸相关孤儿核受体- γ t(ROR- γ t);Treg主要分泌IL-10和TGF- β 等抑炎因子,该类细胞的特异性转录因子是Foxp3^[20]。研究表明,这两类细胞在支气管哮喘的患者体内都具有明显的变化,Th17细胞水平的升高导致肺组织中的炎症反应上调,Treg水平的下调减少了对炎症细胞和炎症因子的抑制,从而能够促进哮喘疾病的发生^[21]。本研究基于小鼠哮喘模型,从血清药理学和细胞免疫学方向探讨宣肺平喘方对哮喘的疗效及作用机制。结果显示,宣肺平喘方对哮喘小鼠肺部的组织病理形态及炎症具有一定的改善作用。

实践证明,中医药治疗哮喘有着丰富的经验。既往有关中医药治疗哮喘的研究多从改善炎症因子方面入手,但其发挥作用的分子生物学机制难以完全阐明^[22]。目前,中医学界普遍认为哮喘的发生与先天禀赋不足相关,其治疗以扶助正气为主。近些年来,有关中医药对哮喘的治疗从增强免疫方面的研究有所增加^[23]。用现代生命科学研究的从中药药理、分子生物学、免疫学角度阐释中药复方对OVA引发的哮喘小鼠的影响,从中医药角度跟踪该研究的国际前沿,以揭示中药复方治疗支气管哮喘的整体调节作用的学术优势,有助于阐明中医药治疗的科学内涵,是今后研究的热门方向,具有重要理论和实践意义。但其具体作用方式及机制尚有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Berry M A, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(7):697-708.

[2] Orihara K, Dil N, Anaparti V, et al. What's new in asthma pathophysiology and immunopathology? [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2010, 4(5):605-629.

[3] Bousquet J, Clark T J, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond [J]. *Allergy*, 2007, 62(2):102-112.

[4] 李群. 支气管哮喘的药物治疗进展[J]. *淮海医药*, 2012, 30(2):185-187.

[5] Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma; executive summary of the GINA Dissemination Committee report [J]. *Allergy*, 2004, 59(5):469-478.

[6] Martinez F D, Vercelli D. Asthma [J]. *Lancet*, 2013, 382(9901):1360-1372.

[7] Guo H W, Yun C X, Hou G H, et al. Mangiferin attenuates TH1/TH2 cytokine imbalance in an ovalbumin-induced asthmatic mouse model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100394.

[8] 乔靖, 侯少贞, 余翔, 等. 苏子降气汤对豚鼠哮喘模型Th17/Treg平衡的影响[J]. *动物医学进展*, 2013, 34(11):89-91.

[9] Wei Y, Luo Q L, Sun J, et al. Bu-Shen-Yi-Qi formulae suppress chronic airway inflammation and regulate Th17/Treg imbalance in the murine ovalbumin asthma model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164:368-677.

[10] 李若洁, 石倩, 程彬峰, 等. 甘草酸协同麻黄碱的平喘作用机制研究[J]. *药学评价研究*, 2010, 33(6):183-186.

[11] Nishimoto Y, Hisatsune A, Katsuki H, et al. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5AC mRNA expression *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 113(1):76-83.

[12] 利仕伟. 杏仁的加工炮制及现代药理研究[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(1):84-86.

[13] 颜晓燕, 彭成. 川贝母药理作用研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(31):2963-2965.

[14] 孟祥凤. 葶苈子化学成分及药理作用的研究进展[J]. *黑龙江科技信息*, 2013(34):71, 63.

[15] 艾自明, 任慧霞. 蝉衣多糖的提取及理化性质测定[J]. *云南中医中药杂志*, 2010, 31(1):56-58.

[16] McMillan S J, Lloyd C M. Prolonged allergen challenge in mice leads to persistent airway remodelling [J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(3):497-507.

[17] 陆源. 生理科学实验教程[M]. 杭州:浙江大学出版社, 2004:99.

[18] 符思, 许卫华, 王微. 哮喘中医辨证论治研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2006, 8(12):135-137.

[19] 高红军, 李丽艳. 中医辨证施治呼吸系统疑难病[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2007:103.

[20] 龚臣, 邓静敏. Th17/Treg在支气管哮喘发病机制中的作用及研究进展[J]. *中华哮喘杂志*, 2013, 33(9):684-686.

[21] Langier S, Sade K, Kivity S. Regulatory T cells in allergic asthma [J]. *Isr Med Assoc J: IMAJ*, 2012, 14(3):180-183.

[22] 杜懿杰, 董竞成. 哮喘发作及缓解期细胞因子、炎性介质和相关信号通路的变化及中医药的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(12):1141-1144.

[23] 孙彦珍, 袁雪晶, 孙秋秋. 哮喘免疫机制与中医药的调控作用研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(5):497-500.

[责任编辑 周冰冰]