

中药对哮喘气道重塑相关蛋白作用的实验研究进展

李竹英¹, 孙丽丽², 王婷², 李星^{1*}

(1.黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 气道重塑是哮喘的重要病理基础,也是导致哮喘难以根治的主要原因。笔者通过查阅近年中医药治疗哮喘气道重塑相关实验研究报道,将中药对哮喘气道重塑相关蛋白的作用进行综合分析,发现中药可通过对转化生长因子- β_1 /Smads, 细胞外信号调节激酶和 Wnt/ β -连环蛋白等信号通路相关蛋白; α -平滑肌肌动蛋白、胶原蛋白、骨桥蛋白、纤维蛋白等结构蛋白;基质金属蛋白酶-9,血管内皮生长因子,B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白等基因调控蛋白进行调控,参与到调控气道重塑信号通路、组织结构稳态、基因表达等方面,从而抑制哮喘气道重塑。总之,中药可通过控制相应蛋白来改善气道重塑的病理形态,延缓气道重塑的进展;但是目前较多研究局限于单味中药或中药提取物,且研究局限于动物实验领域,缺乏相应的临床研究。建议后续研究中药对哮喘气道重塑的作用机制应结合中医理论,建立系统、多水平研究,以便为临床实践提供有益参考。

[关键词] 中药; 气道重塑; 哮喘; 信号通路; 组织结构; 基因表达; 蛋白水平

[中图分类号] R22;R28;R256.12;Q51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)03-0208-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201557

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200602.1509.001.html>

[网络出版日期] 2020-6-3 8:53

Progress of Experimental Research on Effect of Traditional Chinese Medicine on Proteins Associated Asthmatic Airway Remodeling

LI Zhu-ying¹, SUN Li-li², WANG Ting², LI Xing^{1*}

(1.First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2.Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Airway remodeling is an important pathological basis of asthma, and also the main reason for the difficulty in asthma therapy. By referring to the experimental reports on the treatment of airway remodeling in asthma with traditional Chinese medicine (TCM) in recent years, the authors comprehensively analyzed the effect of TCM on proteins related to airway remodeling in asthma, and it was found that TCM could regulate the signal pathway related proteins (such as transforming growth factor- β_1 /Smads, extracellular signal-regulated kinase and Wnt/ β -catenin), structural proteins (such as α -smooth muscle actin, collagen, osteopontin and fibrin) and gene regulatory proteins (such as matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial growth factor, B lymphoma cell-2 related X protein), and participate in the regulation of airway remodeling signaling pathway, tissue structure homeostasis and gene expression, so as to inhibit airway remodeling in asthma. In conclusion, TCM can improve the pathological morphology of airway remodeling and delay the progress of airway remodeling by controlling the corresponding proteins. At present, however, a lot of studies are limited to single Chinese herbal or TCM extract in animal experiments, and there is a lack of clinical research. It is suggested to establish a systematic and multi-level study on the mechanism of TCM for treating airway

[收稿日期] 20200325(025)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074365);黑龙江省自然科学基金面上项目(H2017068);黑龙江省哈尔滨市科学技术局应用技术与开发项目(2017RAXXJ053);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2018yjscx009)

[第一作者] 李竹英,博士,教授,从事中西医结合防治慢性阻塞性肺疾病及支气管哮喘研究,E-mail:lizhuying6808@126.com

[通信作者] *李星,博士,主治医师,从事中西医结合防治慢性阻塞性肺疾病及支气管哮喘研究,E-mail:1029353868@qq.com

remodeling in asthma based on the theory of TCM, so as to provide a better reference for clinical practice.

[Key words] traditional Chinese medicine (TCM); airway remodeling; asthma; signal pathways; tissue structure; gene expression; protein levels

支气管哮喘是一种气道慢性炎症性疾病,为我国常见的慢性呼吸病之一。气道重塑则是由于气道长期持续性炎症反复刺激导致组织增生重塑,如平滑肌肥大、增厚,上皮损伤,基底膜增厚等,最终引起不可逆的气流受限,易发展成顽固性哮喘,须引起重视。众所周知,中药发展历史悠久,具有多成分、多途径、多靶点的特点,且副作用较小,在疾病治疗上具有一定优势。笔者长期从事中药治疗哮喘的研究工作,在哮喘气道重塑上有独特见解,并用实验证明中药可以抑制哮喘气道重塑,其机制与中药作用的相关蛋白有关^[1-2]。近年来,随着对气道重塑的深入研究与探索,越来越多的科研人员研究了中药对哮喘气道重塑的影响,发现其抑制气道重塑的相关蛋白较多,但并未进行系统归纳。本文拟将近年来中药对哮喘气道重塑相关蛋白的作用进行整理与分析,旨在为中药治疗哮喘气道重塑的临床研究提供理论依据。

1 中药对哮喘气道重塑相关通路蛋白作用

1.1 转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads通路相关蛋白分析 TGF- β_1 是转化生长因子- β 家族活性明显的成员之一,可直接干预气道胶原沉积,抑制基质溶解素合成,减少细胞外基质(ECM)成分的降解,是气道重塑的重要调控因子^[3]。Smads蛋白家族为TGF- β_1 /Smads通路的转导蛋白,是TGF- β 的受体底物,在TGF- β_1 受体复合物下游调节信号。现代研究认为,TGF- β_1 /Smads通路是导致哮喘气道重塑机制之一^[4]。

川芎嗪是川芎的有效成分,具有抑制炎症、调节免疫、抗纤维化等药理作用,史雅旭等^[5]通过研究表明,川芎嗪可降低小鼠肺组织中TGF- β_1 和Smad2的表达,增加Smad7的表达,可明显减轻小鼠气道改变,减少气道壁炎症渗出,改善气道重塑。川贝母具有清热润肺、化痰止咳的功效,李厚忠等^[6]通过研究表明,川贝母可降低肺组织中TGF- β_1 ,磷酸化Smad2(p-Smad2),Smad2,p-Smad3,Smad3蛋白及mRNA的表达,可改善哮喘小鼠气道重塑状态。黄芪具有补气升阳、固表止汗等功效,戴欢等^[7]研究表明黄芪可明显降低TGF- β_1 和p-Smad3的表达,可减轻哮喘气道形态学指标,在抑制平滑肌增殖方面起到重要作用。

1.2 细胞外信号调节激酶(ERK)通路相关蛋白分析 ERK有多种亚型,如ERK1,ERK2,被激活的磷酸化ERK1(p-ERK1),磷酸化ERK1/2(p-ERK1/2)。ERK作为参与哮喘气道重塑的重要通路,具有调节细胞分化、增殖、迁移等多种作用^[8]。ERK的磷酸化可以激活多种效应蛋白,通过干预ERK信号通路的转导,可减轻哮喘气道重塑大鼠的支气管壁厚度、平滑肌厚度,表明ERK信号通路在平滑肌增殖方面起着重要作用^[9]。黄芩苷是黄芩的有效成分,具有抗炎、调节免疫力等作用,韩超等^[10]研究发现黄芩苷可影响ERK通路传导,可明显降低大鼠肺与气道中p-ERK1蛋白及p-ERK1 mRNA的表达,改善及缓解大鼠气道重塑发生。咳喘宁为五虎汤改良而来的中药复方,由炙麻黄、苦杏仁、桃仁、大青叶、生石膏及甘草等组成,具有清肺化痰、止咳平喘的功效,陈兴宇等^[11]研究发现咳喘宁可显著降低气道反应性,减轻肺组织损伤,减少杯状上皮化生及气道胶原沉积,改善大鼠的气道重塑症状,可能与调节肺组织中p-ERK1/2的表达有关。平喘I号为中药复方,由旋覆花、代赭石、葶苈子、白芥子、苏子、炒黄芩、竹沥半夏、地龙、杠板归组成,功效化痰、镇咳、平喘,杨季国等^[12]研究表明ERK信号通路在哮喘气道重塑中起着重要作用,平喘I号通过调节ERK1蛋白表达,缓解气道重塑,改善呼吸道症状。

1.3 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路相关蛋白分析 Wnt通路作为人体重要的传导系统,参与多种生理过程, β -catenin为该通路的中心环节,其异常积累会转录激活Wnt反应基因^[13]。平滑肌肥大增生,气道上皮纤维化,气道壁增厚等为哮喘气道重塑重要的病理改变,研究认为,Wnt/ β -catenin可通过调节下游靶基因表达来影响平滑肌增殖与分化^[14]。青蒿琥酯具有抗疟疾、抗气道炎症反应的作用,姚孝昆等^[15]通过研究表明,青蒿琥酯可干预大鼠肺组织 β -catenin,Wnt1诱导信号通路蛋白-1(WISP-1)表达,改善大鼠的气道炎症与气道重塑,其作用机制可能与抑制Wnt/ β -catenin通路活性,下调白细胞介素-6(IL-6)有关。马鞭草苷为马鞭草的有效成分,具有镇咳、抗炎等作用,朱颖涛等^[16]研究表明马鞭草苷可降低 β -catenin以及糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的表达,抑制哮喘大鼠气道炎症与

气道重塑,其机制可能与调控 Wnt/ β -catenin 通路有关。

1.4 其他通路相关蛋白分析 参与哮喘气道重塑的通路还包括核转录因子- κ B/信号转导及转录激活因子3(NF- κ B/STAT3)和 NF- κ B/TGF- β_1 等。NF- κ B 和 STAT3 为细胞的转录因子,前者可抑制气道平滑肌细胞(ASMCs)的过度增殖^[17],后者可调节气道炎症反应;而 NF- κ B/TGF- β_1 可调控免疫与炎症因子,也同样被认为是参与哮喘气道重塑重要的通路^[18]。红景天苷为红景天的有效成分,具有抗肝纤维化、抗炎、抗氧化等功效,郑明显等^[19]研究发现红景天苷可以减轻黏膜下炎症细胞浸润、杯状细胞化生及平滑肌增生,降低 TGF- β_1 mRNA 和蛋白, NF- κ B p65 蛋白表达水平,抑制小鼠气道重塑的发生,这可能与抑制 NF- κ B/TGF- β_1 通路有关。健脾益肺汤由黄芪、茯苓、炒白术、炒谷芽、人参、陈皮、桔梗、升麻、砂仁、甘草组成,具有健脾补肺的功效,张文斌等^[20]研究表明该复方可降低大鼠肺组织 NF- κ B,磷酸化 NF- κ B(p-NF- κ B), STAT3 以及磷酸化 STAT3(p-STAT3)的水平,改善哮喘气道炎症及气道重塑,其机制可能与抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路有关。

2 中药对哮喘气道重塑相关组织蛋白作用

2.1 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA) 哮喘气道重塑的特征性改变为气道平滑肌的肥大增生, α -SMA 数量可以反映平滑肌的数量及平滑肌的收缩能力,气道 α -SMA 的增加会导致气道痉挛,黏液分泌增加,并会导致气道高反应性,为气道重塑提供基础^[21], α -SMA 随着气道重塑的加重而增加, α -SMA 的表达为哮喘诊断与治疗提供了新依据^[22]。五虎汤出自《仁斋直指》,由麻黄、苦杏仁、石膏、甘草、细茶叶组成,具有清热宣肺、止咳平喘的功效。李海霞等^[23]研究表明,五虎汤能够降低大鼠上皮下胶原蛋白及 α -SMA 的表达,可以减轻炎症细胞浸润、上皮细胞脱落、上皮下胶原蛋白沉积及平滑肌增厚等气道重塑的结构改变。柴朴汤为小柴胡汤与半夏厚朴汤组合而成的中药复方,由柴胡、半夏、茯苓、黄芩、厚朴、大枣、白参、甘草、苏叶、生姜组成,具有理气、化痰、平喘的功效,刘鑫等^[24]研究发现哮喘大鼠肺组织 α -SMA 的表达水平与气道壁厚度、支气管壁平滑肌厚度呈正相关,柴朴汤能抑制 α -SMA mRNA 与蛋白的表达,从而抑制气道重塑。屏哮饮为玉屏风散加味而来的中药复方,由炙黄芪、白术、防风、桂枝、白芍、煅牡蛎、制僵蚕、辛夷、五味子、生甘草组成,具有补肺健脾、消风化痰的功效,白凌军等^[25]

研究发现,屏哮饮组相较于对照组、西药组,小鼠支气管 α -SMA, I 型胶原蛋白明显减少,可以改善哮喘小鼠早期气道重塑。

2.2 胶原蛋白 上皮下基底膜胶原和蛋白聚糖沉积是哮喘气道重塑的重要病理改变^[26],基底膜的增厚主要与 I 型胶原和 III 型胶原成纤维蛋白沉积有关,早期纤维化过程以 III 型胶原蛋白沉积为主,晚期则以 I 型胶原蛋白沉积为主^[27]。健脾补肺化痰方由太子参、茯苓、陈皮、白扁豆、炒白术、砂仁、桔梗、山药、薏苡仁、炙甘草组成,具有健脾、益肺、化痰的功效,余燕玲等^[27]研究表明,健脾补肺化痰方干预哮喘大鼠模型,可显著抑制 III 型胶原的沉积,但对 I 型胶原无显著影响,说明其可抑制气道重塑初期纤维化。姜辛夏颗粒由麻黄、干姜、细辛、半夏、葶苈子、丹参、淫羊藿组成,具有祛痰化癆、止咳平喘等功效,张玉英等^[28]研究显示,该颗粒剂能够抑制哮喘大鼠 I, III, V 型胶原蛋白的表达,减轻气道壁的结构变化,从而达到防治气道重塑的目的。平喘益肺合剂由麻黄、半夏、五味子、地龙、黄芪、红花、射干、甘草组成,具有平喘、补肺等功效,张宏等^[29]通过研究表明,哮喘模型组大鼠肺组织中气道壁的厚度, III 型胶原蛋白和 α -SMA mRNA 的表达明显增高,平喘益肺合剂组能抑制 III 型胶原蛋白和 α -SMA mRNA 的表达,减轻气道重塑。

2.3 其他组织蛋白 参与哮喘气道重塑的组织蛋白还包括骨桥蛋白、纤维蛋白、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)等。骨桥蛋白能够将成纤维细胞转化为促纤维化的肌成纤维细胞表型,在变应原诱导的气道重塑中起重要作用^[30]。细胞外基质在刺激下产生成纤维细胞,致使上皮下纤维化,可导致哮喘气道重塑的发生,而纤维蛋白为主要的黏连性蛋白,是细胞外基质的主要成分。Cyclin D1 可调节平滑肌细胞的增殖与胶原沉积,推动气道重塑的产生^[31]。姜黄素为姜黄的有效成分,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用,王小明等^[32]通过研究表明,骨桥蛋白的蛋白及 mRNA 的表达与支气管壁厚度、平滑肌厚度呈正相关,姜黄素可通过降低骨桥蛋白的表达来抑制哮喘气道重塑。地龙为临床常用中药,具有通经活络、止咳平喘等功效,王莉等^[33]研究发现地龙可抑制慢性哮喘模型小鼠 α -SMA 与纤维蛋白的表达,对气道重塑有一定抑制作用。平喘宁由麻黄、苦杏仁、苏子、半夏等组成,功效有温肺化痰、止咳平喘,方向明等^[34]指出,哮喘模型组大鼠通过显色可见 TGF- β_1 与 Cyclin D1 蛋白表达水平上升,

可见各级支气管壁、管壁平滑肌层和基底膜增厚,管壁变窄,细支气管更为明显,平喘宁组可明显降低TGF- β_1 与Cyclin D1蛋白表达,减轻病理改变。

3 中药对哮喘气道重塑相关酶、基因的蛋白检测

3.1 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)蛋白检测 MMP-9为基质金属蛋白酶家族的一员,具有降解IV型胶原蛋白、破坏基质等作用,有研究认为,气道炎症部位的MMP-9活性较高,可导致组织重塑的发生,是检测哮喘气道重塑的重要指标^[35-36]。TIMP-1是MMP-9的生理性抑制剂,通过抑制MMP-9的活性,维持着二者的内环境稳定。有研究指出,MMP-9和TIMP-1的表达与哮喘形态学参数呈正相关,可能参与了哮喘生理病理过程及哮喘气道重塑^[37-38]。穿山龙总皂苷具有镇咳、祛痰、平喘等功效,胡晶晶等^[39]通过研究表明,穿山龙总皂苷可改善哮喘小鼠的气道结构,通过抑制MMP-9和增加TIMP-1的蛋白表达,减轻气道重塑的状态。芍药甘草汤出自《伤寒论》,由白芍和甘草组成,具有调和肝脾、缓急止痛的功效,董雷等^[40]研究表明芍药甘草汤可调节大鼠血清及肺组织MMP-9与TIMP-1的表达,进而抑制哮喘气道重塑的进程。麻杏石甘汤出自《伤寒论》,由麻黄、苦杏仁、石膏、炙甘草组成,具有辛凉宣泄、宣肺平喘的功效,徐凤等^[41]研究指出,麻杏石甘汤可调控小鼠肺组织中MMP-9与TIMP-1蛋白及mRNA的表达,从而改善哮喘小鼠气道重塑的状态。

3.2 血管内皮生长因子(VEGF)蛋白检测 VEGF具有促进细胞外基质变性,血管内皮细胞迁移、增殖等作用。有研究认为,VEGF与促进平滑肌增殖密切相关^[42],可通过内皮细胞释放的因子,刺激平滑肌的增殖^[43],是气道重塑的先决条件。人参皂苷具有抗疲劳等功效,崔勇等^[44]通过研究指出,哮喘模型组小鼠肺组织中VEGF与MMP-9蛋白表达较正常组显著增加,而人参皂苷Rh₂可减轻周围胶原纤维沉积,降低肺组织中VEGF与MMP-9蛋白表达,进而抑制哮喘气道重塑的发生。黄芪甲苷具有抗炎、免疫调节、抗氧化、抗纤维化等功效,杜强等^[45]研究指出,黄芪甲苷可明显抑制慢性哮喘小鼠的气道炎症、气道高反应性及气道重塑,其机制可能与抑制VEGF的表达有关。射干麻黄汤出自《金匱要略》,由射干、麻黄、半夏、紫菀、款冬花、大枣、细辛、生姜、五味子组成,具有温肺化饮、下气祛痰的功效,刘鑫等^[46]研究证实射干麻黄汤可抑制哮喘气道重塑的发生,其机制可能与下调缺氧诱导因子-

1 α (HIF-1 α)及VEGF的蛋白表达有关。

3.3 B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和Bcl-2相关X蛋白(Bax)蛋白检测 Bcl-2是一种具有抑制细胞凋亡作用的基因,Bax是Bcl-2细胞凋亡的促进基因,有研究证明,Bax和Bcl-2的比值与哮喘炎症细胞浸润具有相关性^[47],在慢性炎症刺激下,Bax下降与Bcl-2升高会致使组织出现气道重塑的病理改变^[48]。甘草次酸为甘草的有效成分,具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等功效,陈伟等^[49]研究指出,甘草次酸可提高哮喘大鼠肺组织Bax和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)mRNA及蛋白表达水平,降低Bcl-2 mRNA及蛋白表达水平,从而减轻肺组织炎症浸润改善或逆转气道重塑。加味芎蝎散由川芎、全蝎、细辛、葶苈、半夏、白前、五味子、芦根组成,具有祛风、化痰、止咳的功效,孙兆玉等^[50]发现该复方可以促进气道平滑肌凋亡分子的表达,进而减轻咳嗽变异性哮喘大鼠气道重塑,发挥治疗作用。补肾益气平喘方由黄芪、白术、淫羊藿、补骨脂、熟地黄、麻黄、苦杏仁、甘草组成,功效补肾益气、宣肺平喘,可干预复合卵蛋白致敏哮喘气道重塑,抑制IL-6的表达,升高Bax和Bcl-2的表达^[51]。

3.4 其他蛋白检测 血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)是血小板源性生长因子家族一员,尾加压素II(U II)则是一种缩血管活性肽,有研究报道,二者均可诱导平滑肌的增生^[52-53],是哮喘气道重塑的重要指标。麻芍平喘汤由麻黄、细辛、五味子、钩藤、赤芍组成,具有化痰、降气、平喘的功效,徐增梅等^[54]研究指出,TGF- β_1 和PDGF-BB的表达与气道重塑呈正相关,麻芍平喘汤可通过降低TGF- β_1 和PDGF-BB的表达来减轻大鼠气道炎症细胞的浸润及气道重塑。另外,杨能力等^[55]指出,姜黄素可降低哮喘大鼠支气管壁的厚度与平滑肌厚度,其抑制气道重塑机制可能与降低U II的表达有关。

4 结语与展望

目前,关于哮喘的研究着重在气道重塑的病理结构变化上,越来越多的研究证明相关蛋白参与哮喘气道病理改变,在哮喘气道重塑的形成过程中发挥重要作用。大量研究表明,运用中药控制相应蛋白可改善气道重塑的病理形态,延缓气道重塑的进展,为治疗哮喘气道重塑提供了新选择。本文概括了中药对哮喘气道重塑相关蛋白的动物研究,可为哮喘气道重塑的后续实验研究以及临床治疗与预防提供思路和方法。

伴随着生物技术的不断发展,越来越多的哮喘

气道重塑相关蛋白将会得到证实。尽管有大量研究证实单味中药、中药提取物及复方具有调节气道重塑相关蛋白的功效,但主要针对动物实验,尚缺乏相关临床研究。同时研究不应局限在该疾病上,建议进一步探索相关蛋白与其他呼吸系统疾病的气道重塑形成之间的相关性。

[参考文献]

- [1] 袁星星,田春燕,师留杰,等.平喘颗粒对哮喘小鼠肺泡灌洗液中外泌体的分泌及 miR-23b 介导的气道平滑肌细胞增殖的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(5):2007-2011.
- [2] 蒋鹏娜,刘建秋,李竹英,等.平喘颗粒对哮喘大鼠气道重塑后表皮生长因子蛋白表达的影响[J].长春中医药大学学报,2017,33(6):886-889.
- [3] KAWASHIMA T, YAMAZAKI R, MATSUZAWA Y, et al. Contrary effects of sphingosine-1-phosphate on expression of α -smooth muscle actin in transforming growth factor β_1 -stimulated lung fibroblasts [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 696(1/3):120-129.
- [4] LEE H Y, KIM L K, YOON H K, et al. Inhibitory effects of resveratrol on airway remodeling by transforming growth factor- β /Smad signaling pathway in chronic asthma model [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2017, 9(1):25-34.
- [5] 史雅旭,戴曦,王丽娇,等.川芎嗪调节 TGF- β /Smad 信号通路对哮喘小鼠气道炎症和重塑的影响 [J].现代药物与临床,2019,34(1):20-26.
- [6] 李厚忠,王慧,黄伟,等.中药川贝对哮喘模型小鼠气道重塑及 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响 [J].中国医院药学杂志,2018,38(6):604-609.
- [7] 戴欢,张维溪,贺孝良,等.黄芪在哮喘大鼠气道重塑模型中对 TGF- β_1 /Smad3 信号通路的调控 [J].中华中医药学刊,2010,28(12):2494-2498.
- [8] DHALIWAL N K, MIRI K, DAVIDSON S, et al. KLF4 nuclear export requires ERK activation and initiates exit from naive pluripotency [J]. Stem Cell Reports, 2018, 32(4):1308-1323.
- [9] 管小俊,张维溪,苏苗赏,等.ERK 信号转导途径在哮喘大鼠气道重塑中作用的初步探讨 [J].中国免疫学杂志,2007,23(11):1026-1030.
- [10] 韩超,杨柳,张秋玲,等.黄芩苷对哮喘大鼠气道重塑作用的实验研究 [J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(7):749-754.
- [11] 陈兴宇,罗银河,王孟清,等.咳喘宁对病毒诱发哮喘大鼠气道重塑及肺组织 p-ERK1/2 蛋白表达的影响 [J].中国病理生理杂志,2019,35(7):1268-1275.
- [12] 杨季国,马慧娟,徐纛,等.平喘 I 号对哮喘鼠气道重塑 ERK 信号转导的干预 [J].中华中医药杂志,2014,29(11):3424-3427.
- [13] 蒋昱,黄传君,李泽,等.白三烯受体拮抗剂通过 Wnt/ β -catenin 信号通路影响哮喘小鼠气道重塑机制的研究 [J].中国医科大学学报,2018,47(3):226-230.
- [14] 贾宵宵,郑榕颖,黄悦,等.Wnt/ β -catenin 信号通路调控哮喘气道重塑的机制研究 [J].中国病理生理杂志,2017,33(9):1683-1689.
- [15] 姚孝昆,万玉峰,郑玉龙.青蒿琥酯抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路和改善大鼠哮喘模型气道炎症及气道重塑关系的研究 [J].医学研究杂志,2017,46(9):151-156.
- [16] 朱颖涛,郭燕,乔岩岩,等.马鞭草苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路干预哮喘大鼠气道炎症及气道重塑的研究 [J].实用医学杂志,2018,34(17):2880-2883.
- [17] ZHANG H M, SANG X G, WANG Y Z, et al. Role of Δ 133p53 isoform in NF- κ B inhibitor PDTC-mediated growth inhibition of MKN45 gastric cancer cells [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(15):2716-2722.
- [18] ICHIKAWA T, SUGIURA H, KOARA A, et al. 25-Hydroxycholesterol promotes fibroblast-mediated tissue remodeling through NF- κ B dependent pathway [J]. Exp Cell Res, 2013, 319(8):1176-1186.
- [19] 郑明显,金哲悟,朴红梅,等.红景天苷通过 NF- κ B/TGF- β_1 信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑的实验研究 [J].中草药,2014,45(17):2511-2516.
- [20] 张文斌,王杰,王玮,等.健脾益肺汤抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路改善哮喘模型大鼠气道炎症及气道重塑作用研究 [J].中国中医急症,2019,28(5):806-808,832.
- [21] 赵蕴伟,魏煜,庄凡,等. α -平滑肌肌动蛋白与 β -连环蛋白在支气管哮喘患者肺泡灌洗液中表达分析 [J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(4):355-357.
- [22] 朱艳芬,宋泽庆.哮喘小鼠气道重塑中 α 平滑肌肌动蛋白的表达 [J].中国免疫学杂志,2011,27(10):934-937,941.
- [23] 李海霞,帅云飞,王孟清.五虎汤对哮喘幼年大鼠气道重塑及肺组织 α -平滑肌肌动蛋白表达的影响 [J].中药材,2015,38(3):583-587.
- [24] 刘鑫,张恒平,彭光耀,等.柴朴汤对支气管哮喘大鼠气道重塑及肺组织中 α -平滑肌肌动蛋白表达的影响 [J].中国实验方剂学杂志,2012,18(7):220-224.
- [25] 白凌军,边逊,徐建亚.屏哮饮对哮喘小鼠气道重塑的影响 [J].中华中医药学刊,2015,33(4):952-954.
- [26] WIPARAT M. Airway remodelling in asthma: role for mechanical forces [J]. Asia Pac Allergy, 2014, 4(1):19-24.
- [27] 余燕玲,边逊,尚莉丽.健脾补肺化痰方对哮喘大鼠

- 气道胶原蛋白影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(1):39-41.
- [28] 张玉英, 杨军, 王礼凤, 等. 姜辛夏颗粒对哮喘大鼠气道重建中胶原蛋白及支气管壁厚度的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(1):63-65, 107.
- [29] 张宏, 王丙增, 张旭亚, 等. 平喘益肺合剂对哮喘气道重塑大鼠肺组织 α -平滑肌肌动蛋白表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6):1280-1281.
- [30] MARTIN K, RAPHAEL B, NEVILLE B. Osteopontin induces airway remodeling and lung fibroblast activation in a murine model of asthma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(3):290-296.
- [31] 杨卫, 杨红申, 杜宇, 等. 支气管哮喘大鼠细胞周期蛋白D1与气道重塑关系的研究[J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 7(2):99-103.
- [32] 王小明, 朱婷婷, 张维溪, 等. 姜黄素对哮喘气道重塑大鼠骨桥蛋白及mRNA的影响[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(22):1964-1968.
- [33] 王莉, 刘毅, 王芬, 等. 地龙对哮喘模型小鼠肺组织 α -SMA及纤维蛋白的抑制作用[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(10):1964-1968.
- [34] 方向明, 王智星, 邬锡琴. 平喘宁对哮喘大鼠肺组织TGF- β_1 、CyclinD1及p-ERK1/2mRNA表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1):296-299.
- [35] FELSEN C N, SAVARIAR E N, WHITNEY M, et al. Detection and monitoring of localized matrix metalloproteinase upregulation in a murine model of asthma[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(8):L764-L774.
- [36] BARBARO M P F, SPANEVELLO A, PALLADINO G P, et al. Exhaled matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in different biological phenotypes of asthma[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(1):92-96.
- [37] LIN S C, CHOU H C, CHIANG B L, et al. CTGF upregulation correlates with MMP-9 level in airway remodeling in a murine model of asthma[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(3):670-676.
- [38] 王忠敏, 汤卫红, 王惠庭, 等. 哮喘模型小鼠肺组织TGF- β_1 、MMP-9、TIMP-1与气道重塑相关性研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(11):920-923.
- [39] 胡晶晶, 杨珺超, 汪璐, 等. 穿山龙总皂苷对哮喘小鼠气道重塑及MMP-9、TIMP-1表达的影响[J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(6):1-4.
- [40] 董雷, 蔡宛如. 芍药甘草汤对哮喘大鼠气道重塑的影响及相关机制研究[J]. 中药材, 2016, 39(4):887-890.
- [41] 徐风, 张岩, 商华, 等. 麻杏石甘汤对哮喘模型小鼠气道重塑及肺组织MMP-9和TIMP-1表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(2):353-359.
- [42] NAOMI T, CHIYAKO O, TAKAHIRO T, et al. Th17 cells reflect colon submucosal pathologic changes in active eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *BMC Immunol*, 2015, 16:75.
- [43] 胡宇敏. 哮喘小鼠血管内皮生长因子和抑瘤素M的表达及布地奈德的干预作用[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [44] 崔勇, 李世明, 金燕, 等. 人参皂苷Rh₂通过VEGF/MMP-9信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8):1932-1935.
- [45] 杜强, 张倩, 沈立, 等. 黄芪甲苷对慢性哮喘模型小鼠气道重塑的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(10):1430-1434.
- [46] 刘鑫, 邹中兰, 梅全慧, 等. 射干麻黄汤对慢性哮喘大鼠缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子表达及气道重塑的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8):190-195.
- [47] 方向明, 朱佳琪, 王智星. 平喘宁对哮喘大鼠Bcl-2, Bax, EGF mRNA及PDGF mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24):88-93.
- [48] ZHAO L M, ZHANG X Y, KUANG H Y, et al. Effect of TRPV1 channel on the proliferation and apoptosis in asthmatic rat airway smooth muscle cells[J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(7):283-294.
- [49] 陈伟, 马磊, 杨立山. 甘草次酸对哮喘大鼠气道重塑及肺组织Caspase-3、Bax、Bcl-2表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4):16-19.
- [50] 孙洮玉, 王俊宏, 徐荣谦. 加味芎藭散对咳嗽变异性哮喘大鼠气道重塑及气道平滑肌相关凋亡分子表达的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(3):406-408.
- [51] 石蕾, 庞剑. 补肾益气平喘方对复合卵蛋白(OVA)哮喘大鼠血清IL-6及肺组织Bax、Bcl-2表达影响与地塞米松等效性随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(6):53-56.
- [52] HIROTA J A, ASK K, FARKAS L, et al. *In vivo* role of platelet-derived growth factor-BB in airway smooth muscle proliferation in mouse lung [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(3):566-572.
- [53] 梁亚峰, 张维溪, 李昌崇, 等. 哮喘大鼠气道重塑中尾加压素-II的表达变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(4):287-289.
- [54] 徐增梅, 丁伟伟, 李泽庚. 麻芍平喘汤对哮喘大鼠气道重塑及TGF- β_1 、PDGF-BB的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(2):123-127.
- [55] 杨能力, 梁亚峰, 吕雅, 等. 姜黄素对气道重塑哮喘大鼠尾加压素II的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(5):814-817.

[责任编辑 刘德文]