

· 经典名方 ·

大承气汤对过敏性哮喘小鼠肺部炎症及 MAPK 信号通路的影响

刘蕊蕊¹, 王永安¹, 钟大玲¹, 董瑞娟¹, 葛东宇¹, 彭桂英^{1*}
(北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] **目的:**观察大承气汤对过敏性哮喘小鼠的肺指数及肺指数抑制率、肺组织形态学,支气管肺泡灌洗液(BALF)炎症细胞分类变化以及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的影响。**方法:**40只雌性C57BL/6小鼠随机分为正常组、模型组、地塞米松组(0.005 g·kg⁻¹)和大承气汤组(19 g·kg⁻¹)。采用卵白蛋白(OVA)致敏加激发的方式建立小鼠过敏性哮喘模型,分别于第0,14天致敏,第21天开始OVA雾化激发,连续7d,地塞米松组和大承气汤组在雾化激发前1h进行药物灌胃干预,每只0.2 mL,正常组给予等量生理盐水处理。第28天造模结束后取肺组织,苏木素-伊红(HE)染色观察肺组织形态学,迪夫染色检测肺泡灌洗液炎症细胞分类计数,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肺组织MAPK信号通路关键蛋白表达情况。**结果:**与正常组比较,模型组小鼠肺指数明显升高($P < 0.01$),肺组织出现炎性病理变化,气道炎细胞渗出严重,以嗜酸性粒细胞为主($P < 0.01$),且肺组织磷酸化p38 MAPK和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)的表达上升;而经过大承气汤治疗后,模型小鼠肺指数升高受到抑制,肺指数抑制率达68.4%,肺组织炎性病理改善明显,炎细胞渗出减轻,且MAPK蛋白磷酸化水平明显降低。**结论:**基于“肺肠同治”的大承气汤能有效改善过敏性哮喘小鼠的肺部炎症,其机制可能与磷酸化的p38 MAPK和ERK1/2的表达量有关。

[关键词] 过敏性哮喘;大承气汤;肺泡灌洗;丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)09-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20190901

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190117.1421.025.html>

[网络出版时间] 2019-01-21 9:50

Effect of Da Chengqitang on Pulmonary Inflammation and MAPK Signal Pathway in Mice with Allergic Asthma

LIU Zi-rui¹, WANG Yong-an¹, ZHONG Da-ling¹, DONG Rui-juan¹, GE Dong-yu¹, PENG Gui-ying^{1*}
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Da Chengqitang on the lung index, lung index inhibition rate, lung histological morphology, classification changes of inflammatory cells and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signal pathway in mice with allergic asthma. **Method:** Forty female C57BL/6 mice were randomly divided into normal control group, model group, dexamethasone group (0.005 g·kg⁻¹) and Da Chengqitang group (19 g·kg⁻¹). Murine allergic asthma model was established by sensitization and nebulization of ovalbumin (OVA). In brief, asthmatic mice were first sensitized by OVA and Al(OH)₃ mixture ip on day 0 and day 14, and then nebulized by OVA from day 21 to 27. At the same time, each mouse in the dexamethasone and Da Chengqitang groups were intragastrically administered with 0.2 mL corresponding medicine one hour before the nebulization challenge, while the normal control group was given with the same amount of normal saline. On day 28, pulmonary

[收稿日期] 20180908(001)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81473656)

[第一作者] 刘蕊蕊,在读硕士,从事中医药免疫调节作用研究,Tel:010-64286973,E-mail:1737350465@qq.com

[通信作者] *彭桂英,博士,副教授,从事中医药免疫调节作用研究,Tel:010-64286973,E-mail:edweiss@163.com

morphology was detected by htoxylin eosin (HE) staining and inflammatory cells from the brachial alveolar lavage fluid were counted by Diff staining. The expression levels of key proteins in MAPK signaling pathway were detected by Western blot. **Result:** As compared with the normal control group, the lung indexes were significantly increased in model group ($P < 0.01$), showing obvious inflammatory pathological changes, and serious airway inflammation cells exudation ($P < 0.01$), with a predominant percentage of eosinophils, moreover, the expression levels of phosphorylated p38 MAPK and extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) were increased obviously in asthmatic mice. After treatment by Da Chengqitang, lung indexes and pulmonary inflammation were significantly decreased, with an inhibitory rate of 68.4% for lung indexes, and inflammatory pathology of lung tissues was obviously improved and inflammatory cell exudation was alleviated, with the obviously lower levels of phosphorylated p38 MAPK and ERK1/2 protein. **Conclusion:** Da Chengqitang based on "Pulmonary Intestinal Treatment" can effectively improve lung inflammation in mice with allergic asthma, which may be related to the expression of phosphorylated p38 MAPK and ERK1/2 protein.

[**Key words**] allergic asthma; Da Chengqitang; brachial alveolar lavage fluid; mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病。西医对哮喘的治疗,主要通过吸入皮质激素抑制气道炎症,以及使用支气管舒张剂缓解支气管收缩。然而长期使用皮质激素会带来一系列全身和局部的副作用。“从肠治肺”乃中医“肺合大肠”理论的临床应用,常用于指导肺部疾病的治疗,尤其是在哮喘的治疗上具有较好的疗效^[1]。大承气汤出自《伤寒论》,是“从肠治肺”的代表方。方中大黄与芒硝泻腑通便,大便通畅,大肠传导功能正常,则有助于肺气宣降;枳实、厚朴相须为用,既能行气破滞散结,又能降肺气以平喘消痰,有调整肺脏肃清功能,修复肺损伤的作用。有报道称,大承气汤不仅可以直接改善患者肺功能,提高肺部免疫力,还可以促进机体新陈代谢,改善微循环,保护机体重要脏器的生理功能^[2]。国内学者发现,大承气汤可以调节肺肠神经肽,改善哮喘小鼠肺部炎症^[3]。而且,前期工作也证实,大承气汤能有效抑制哮喘小鼠血清免疫球蛋白(Ig)E水平,抑制肺部炎症^[4]。但大承气汤抑制哮喘小鼠肺部炎症是否与丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径相关,未见有报道。因此,本研究拟进一步观察大承气汤对哮喘小鼠肺组织 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)和细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)的表达量以及磷酸化的影响,探讨其抑制哮喘小鼠肺部炎症的可能机制。

1 材料

1.1 动物 雌性,6~8周,SPF级C57BL/6小鼠40只,体质量18~20g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2012-0001,恒温恒湿,自由饮食,饮水。本研究经北京中医药大学

实验动物伦理委员会批准,实验动物伦理审查批准编号(BUCM-4-2017120723-4023)。

1.2 药物与试剂 大承气汤药物组成为大黄12g,枳实12g,厚朴24g,芒硝9g,此为临床上人的用药量,生药饮片购于北京同仁堂总店,所有药材均由北京中医药大学中药学院王秀丽副教授鉴定为正品。卵白蛋白(OVA),四甲基乙二胺(TEMED),十二烷基硫酸(SDS)(美国Sigma公司,批号分别为SLBM7240V,T9281,L3771);地塞米松片(天津力生制药股份有限公司,批号1705016);BCA蛋白测定试剂盒,广谱彩虹预染低蛋白Marker,氢氧化铝凝胶(美国Thermo公司,批号分别为A53225,26628,R1235952B);磷酸化(p)-MAPK,MAPK单克隆抗体(美国CST公司,批号分别为9910,9926);羊抗小鼠IgG-辣根过氧化物酶(HRP)二抗, β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(美国Abgent公司,批号分别为ASS1007,AM1021B);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(碧云天生物技术研究所,批号C0105)。

1.3 仪器 TH4-200型显微镜(美国Olympus公司),HM325型石蜡切片机(德国Microm公司),1703930型电泳仪及湿转电转印仪、数码凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司)。

2 方法

2.1 动物模型的构建 动物适应性饲养1周后,按随机数法将小鼠分为4组,分别是正常组、模型组、地塞米松组和大承气汤组。参考文献[5]采用OVA致敏激发构建过敏性哮喘小鼠模型,分别于第0天和第14天,模型组、地塞米松组和大承气汤组每只小鼠腹腔注射0.2mL抗原液(含Al(OH)₃2mg,

OVA 20 μg), 正常组小鼠予以等量的生理盐水处理;第 21 ~ 27 天,将小鼠置于雾化箱中,模型组、地塞米松组和大承气汤组小鼠雾化吸入 1% OVA 激发,正常组小鼠予以生理盐水雾化,1 次/天,30 min/次;于雾化前 1 h 进行地塞米松和大承气汤干预,每只 0.2 mL,其余各组给予等量生理盐水。

2.2 大承气汤药物制备及给药量 药物浸泡 30 min 后,先武火煎煮 10 min 后以文火煎煮 20 min,煎煮 2 次,合并煎液,水煎浓缩含生药 $1.9 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,将所得药液用双层纱布过滤,分装于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱储存备用,使用时每只小鼠给予 0.2 mL。小鼠给药量,按照体表面积换算,给予临床等效剂量。这也是前期研究获得的最佳剂量^[4]。

2.3 肺指数的测定 实验结束后,称取小鼠体质量。麻醉后处死小鼠,打开胸腔,取出肺脏,生理盐水冲洗后用滤纸吸干表面液体,称取肺脏质量。根据肺指数,计算肺指数抑制率。肺指数 = 小鼠肺重(g)/小鼠体质量(g) $\times 100\%$;肺指数抑制率 = (模型组平均肺指数 - 给药组平均肺指数)/模型组平均肺指数 $\times 100\%$ 。

2.4 HE 染色观察肺组织形态学变化 取肺组织,用 10% 甲醛固定 24 h,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,组织切片(厚约 $5 \mu\text{m}$,每个标本连续切片 3 张),HE 染色,脱水透明,中性树胶封片后,光学显微镜下观察肺组织形态学变化。

2.5 肺泡灌洗液的制备以及炎细胞分类计数 将气管插管插入气管内 1 cm 时用缝合线固定,用无菌含有 0.5% BSA 的磷酸盐缓冲液(PBS)溶液 0.8 mL 进行气管、支气管和全肺灌洗并回收, $1\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 后用 1 mL 含有 0.5% BSA 的 PBS 溶液重悬细胞计算细胞总数后,迪夫染液快速染色,拍照,细胞分类计数,取 300 个细胞计数其中嗜酸性粒细胞,淋巴细胞,巨噬细胞和中性粒细胞的比例,最终根据细胞总数,计算各类炎细胞的数量。

2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 MAPK 信号通路的变化 造模结束后,剪取肺组织 100 mg,置于冰上的 1.5 mL 的离心管中,再放入 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 的冰箱中保存备用。RIPA 裂解液提取总蛋白后测定蛋白浓度,通过聚丙烯酰胺电泳按相对分子质量大小分离,湿转法将蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜(PVDF)上,加入封闭液摇床上室温封闭孵育 2 h,分别加入适量稀释后一抗 p38 MAPK, ERK, p-p38 MAPK 和 p-ERK1/2 (1:1 000),摇床上 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 孵育过夜;聚山梨酯与三乙醇胺缓冲盐水溶液(TBST)洗涤

3 次,分别加入相应二抗(1:5 000),室温孵育 2 h, TBST 洗涤 3 次,最后采用化学发光试剂,暗室内曝光显影,Image J 软件图像分析。检测目的蛋白及内参 β -actin 灰度值。

2.7 统计学方法 采用 SPSS 20.0 进行统计分析,检测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大承气汤对哮喘小鼠肺指数及肺指数抑制率的影响 与正常组比较,过敏性哮喘小鼠肺指数显著增高($P < 0.01$)。与模型组比较,经地塞米松治疗后,哮喘小鼠肺指数的升高显著抑制($P < 0.01$),且肺指数抑制率高达 66.5%;而大承气汤和地塞米松的效果类似,同样显著抑制了哮喘小鼠肺指数($P < 0.01$),肺指数抑制率达 68.4%。见表 1。

表 1 大承气汤对哮喘小鼠肺指数及肺指数抑制率的影响
Table 1 Effect of Da Chengqitang on lung index and lung index inhibition rate in asthmatic mice

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	肺指数($\bar{x} \pm s, n = 10$)	肺指数抑制率/%
正常	-	0.642 ± 0.002	-
模型	-	$0.728 \pm 0.004^{1)}$	-
地塞米松	0.005	$0.684 \pm 0.007^{2)}$	66.5
大承气汤	19	$0.675 \pm 0.003^{2)}$	68.4

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

3.2 大承气汤对哮喘小鼠肺组织病理学的影响 正常组小鼠肺泡壁结构完整,肺泡隔厚度正常,黏膜下及气管周围未见炎性细胞浸润,无病理改变。模型组小鼠肺泡结构消失,几乎无正常肺泡,大量炎细胞浸润在支气管及血管周围,管腔内有大量分泌物,支气管壁略显增厚,基底膜轻度增厚且不规则,细支气管平滑肌轻度肥大。经大承气汤和地塞米松治疗后上述炎性病理损伤得以改善,支气管周围炎性细胞浸润明显减轻,管壁增厚减轻,分泌物减少,可见肺泡结构,总体病变程度减轻。见图 1。

3.3 大承气汤对哮喘小鼠 BALF 细胞分类计数的影响 与正常组比较,过敏性哮喘小鼠 BALF 中渗出炎细胞总数显著增加,其中以嗜酸性粒细胞数渗出比例最高($P < 0.01$);与模型组比较,经大承气汤治疗后,哮喘小鼠 BALF 中炎细胞渗出总数以及各分类细胞渗出均受到抑制($P < 0.05, P < 0.01$),与地塞米松的治疗效果类似。见表 2。

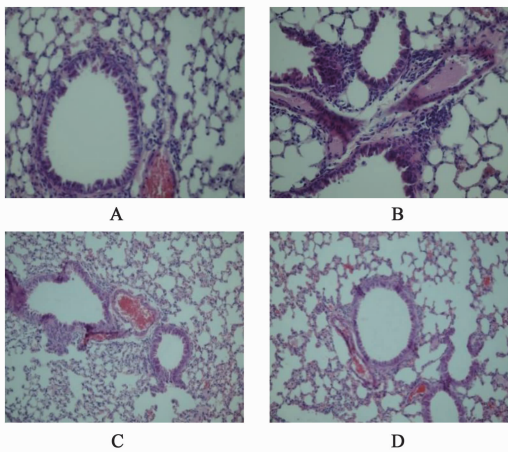


图 1 大承气汤对哮喘小鼠肺组织病理学的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effect of Da Chengqitang on lung histological morphology in asthmatic mice (HE, ×200)

表 2 大承气汤对哮喘小鼠 BALF 细胞分类计数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	总细胞数	嗜酸性粒细胞	中性粒细胞	淋巴细胞数	巨噬细胞
正常	-	3.84 ± 0.25	0.29 ± 0.15	0.29 ± 0.08	0.44 ± 0.09	2.80 ± 0.21
模型	-	$29.19 \pm 4.73^{1)}$	$14.36 \pm 4.89^{1)}$	$7.35 \pm 1.38^{1)}$	$6.27 \pm 1.31^{1)}$	$0.67 \pm 0.04^{1)}$
地塞米松	0.005	$9.98 \pm 3.69^{3)}$	$3.36 \pm 0.87^{3)}$	$2.25 \pm 0.72^{2)}$	$2.10 \pm 0.29^{3)}$	0.21 ± 0.03
大承气汤	19	$18.35 \pm 2.47^{2)}$	$7.64 \pm 0.62^{2)}$	$4.70 \pm 0.81^{2)}$	$3.21 \pm 0.25^{3)}$	0.28 ± 0.02

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

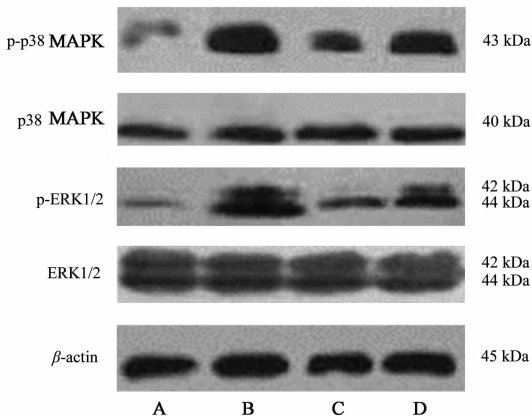


图 2 小鼠肺组织中 p38 MAPK, p-p38 MAPK, ERK1/2 及 p-ERK1/2 蛋白表达电泳

Fig. 2 Electrophoreses of p38 MAPK, p-p38 MAPK, ERK1/2 and p-ERK1/2 protein expression in lung tissues of mice

表 3 大承气汤对哮喘小鼠肺组织 MAPK 信号蛋白相对表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	p-p38 MAPK/ β -actin	p38 MAPK/ β -actin	p-ERK1/2/ β -actin	ERK1/2/ β -actin
正常	-	0.58 ± 0.06	0.67 ± 0.10	0.17 ± 0.03	1.17 ± 0.16
模型	-	$1.12 \pm 0.14^{1)}$	0.67 ± 0.13	$1.18 \pm 0.12^{1)}$	1.15 ± 0.19
地塞米松	0.005	$0.62 \pm 0.07^{2)}$	0.67 ± 0.09	$0.67 \pm 0.06^{2)}$	1.21 ± 0.20
大承气汤	19	$0.74 \pm 0.09^{2)}$	0.68 ± 0.12	$0.86 \pm 0.08^{2)}$	1.19 ± 0.12

3.4 大承气汤对哮喘小鼠肺组织 MAPK 信号蛋白相对表达的影响 与正常组比较,过敏性哮喘小鼠肺组织磷酸化 p38 MAPK 和 ERK1/2 的表达显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,而经过大承气汤治疗后,肺组织 p38 MAPK 和 ERK1/2 的磷酸化水平均受到抑制 ($P < 0.01$),这和地塞米松结果类似。见图 2 和表 3。

4 讨论

“肺与大肠相表里”理论首见于《黄帝内经》藏象学说,藏象学说以脏腑为基础,按照脏腑的生理功能特点,以五脏为中心,通过经络的沟通,配合六腑,联系皮、肉、筋、骨及目、舌、口、鼻等组织,这样人体内各脏腑、组织、器官构成一个有机的整体^[6]。其中脏腑表里相关学说是藏象学说中的一个较有特色的理论,从肠治肺理论是重要的脏腑相合理论内容

之一。近年来,国内外文章指出,肺部疾病可以导致肠道机能紊乱甚至病理改变而引发肠道疾病。治愈肠道病变,不但有利于肠道组织和功能的恢复,也可以间接改善肺循环和肺功能,促进原病灶清除^[7-8]。大承气汤是从肠治肺的代表方,国内有学者对大承气汤治疗肠道相关疾病的机制进行了深入探讨^[9-10]。但是大承气汤用于治疗肺系疾病的研究报道不多。因此本文探究大承气汤防治哮喘的疗效及其可能机制。

前期研究发现 OVA 诱发的过敏性哮喘小鼠模型肺指数明显增加,肺泡结构破坏严重,在支气管及血管周围炎细胞浸润明显,管腔内大量分泌物。这和前期研究结果一致^[4]。且肺泡灌洗液中的炎细胞总数以及细胞分类计数明显增加,这提示着

过敏性哮喘小鼠气道出现了炎细胞渗出,参与气道炎症的发生。哮喘小鼠经大承气汤治疗后,肺指数抑制率高达 68.4%,高于地塞米松(66.5%),BALF 中渗出炎细胞总数以及炎细胞分类计数均明显减少,病理结果也表明支气管及血管周围炎症细胞浸润明显受到抑制,与其他学者的研究报道一致^[11-13]。

MAPK 信号通路参与多种炎性疾病的发生发展过程,p38 MAPK 和 ERK1/2 与过敏性哮喘的发生发展密切相关。其中,p38 MAPK 信号通路是细胞内重要的信号通路,在渗透压改变、炎性因子等刺激下磷酸化而激活,活化的 p38 MAPK 从胞质转移至细胞核中,进而影响一系列细胞因子的表达,参与哮喘气道慢性炎症、气道高反应性以及气道重构等多个方面;ERK1/2 接受上游的级联反应信号,磷酸化后转位进入细胞核,调节核内某些转录因子的活性,这些转录因子进一步调节它们各自靶基因的转录,引起特定蛋白质的表达或活性改变,从而参与哮喘气道慢性炎症、气道高反应性等多种生物学效应。

因此,检测了小鼠肺组织中 p38 MAPK 和 ERK1/2 总蛋白以及磷酸化蛋白的表达情况,以期探究大承气汤抑制过敏性哮喘小鼠肺部炎症反应的机制。笔者的实验结果发现,过敏性哮喘小鼠肺组织 p38 MAPK 和 ERK1/2 的磷酸化蛋白均明显升高,而大承气汤可抑制哮喘小鼠 p38 MAPK 和 ERK1/2 的磷酸化蛋白的表达。研究表明小鼠和人类在哮喘的病态下磷酸化的 p38 MAPK 和 ERK1/2 的表达量会增多,通过地塞米松的治疗,二者的表达量会相应减少^[14-15],这表明大承气汤和地塞米松在治疗小鼠过敏性哮喘抗炎机制方面可能存在一定的相似性。

综上所述,研究结果表明“肺肠同治方”大承气汤可能通过抑制过敏性哮喘小鼠肺组织 p38 MAPK 和 ERK1/2 这 2 条 MAPK 途径磷酸化进程,从而减轻肺组织炎性渗出。但上游具体通过哪个关键元件调控肺部炎症的发生,需要更深入的实验研究证明。

[参考文献]

[1] 张楠,王达,隋博文. 刘建秋教授应用“肺与大肠相表里”理论从肠治肺经验总结[J]. 中国中医急症, 2015,24(3):436-438.

[2] 毛峥嵘. 大承气汤联合肺复张治疗肺外源性急性呼吸窘迫综合征临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(6):974-976.

[3] 郑丰杰,李宇航,许红,等. 通腑对哮喘模型小鼠肺及肠组织 VIP、TFF3 及 NKA 含量的影响[J]. 中华中医药杂志,2012,27(8):2023-2027.

[4] 钟大玲,吴佳佳,李根茂,等. 大承气汤对过敏性哮喘小鼠肺组织形态及 IgE 水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(7):58-60.

[5] Reddy A T, Lakshmi S P, Reddy R C. Murine model of allergen induced asthma [J]. J Vis Exp, 2012, 63(63):e3771.

[6] 李鸿涛,高思华,王柳青,等. 藏象学说中“肺与大肠相表里”内涵及其在温病辨治中的运用[J]. 中医杂志,2011,52(4):271-273.

[7] 王永强,孟红丽. 浅谈“肺肠同治”在喘症治疗中的作用[J]. 陕西中医学院学报,2012,35(2):11-13.

[8] Simon K, Talley N J, Hansbro P M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease [J]. Mucosal Immunol, 2012, 5(1):7-18.

[9] 陈银芳,于小娟,刘新辉,等. 差异蛋白质组学法探索大承气汤优化方治疗便秘小鼠的生物学基础[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(14):93-99.

[10] 易剑锋,叶蓁蓁,潘海邦,等. 醋甘遂、复方大承气汤、生长抑素联合治疗麻痹性肠梗阻[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10):182-186.

[11] 白亚辉,陈辉,杨宇. 肺肠合治法对哮喘小鼠血清总 IgE 影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2007,25(6):1131-1133.

[12] 徐云,李宇航,郑丰杰,等. “通腑”对卵清蛋白致敏支气管哮喘小鼠模型的影响[J]. 辽宁中医杂志,2012, 39(3):553-555.

[13] Oeser K, Maxeiner J, Symowski C, et al. T cells are the critical source of IL-4/IL-13 in a mouse model of allergic asthma [J]. Allergy, 2015, 70(11):1440-1449.

[14] LIU J, ZHANG M, NIU C, et al. Dexamethasone inhibits repair of human airway epithelial cells mediated by glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) [J]. PLoS One, 2013, 8(4):e67075.

[15] 徐凤,肖韩艳,周淑芬,等. 柴朴汤对哮喘模型大鼠气道炎症及 ERK/p38 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(2):104-109.

[责任编辑 周冰冰]