

引用:南钟浩,孟玲玉,李春雷,舒亮,卢艳,周星宇,包海鹏.小青龙汤对支气管哮喘大鼠嗜酸性粒细胞凋亡机制的调节作用研究[J].中医导报,2025,31(6):31-35.

小青龙汤对支气管哮喘大鼠嗜酸性粒细胞凋亡机制的调节作用研究*

南钟浩¹,孟玲玉²,李春雷³,舒亮¹,卢艳¹,周星宇⁴,包海鹏¹

(1.内蒙古自治区中医医院,内蒙古 呼和浩特 010020;

2.南京中医药大学淮安附属医院,江苏 淮安 223001;

3.中日友好医院,北京 100029;

4.内蒙古医科大学,内蒙古 呼和浩特 010110)

[摘要] 目的:探讨小青龙汤对支气管哮喘大鼠嗜酸性粒细胞(EOS)凋亡机制的调节作用。方法:将50只SD大鼠随机分为空白对照组、模型对照组、小青龙汤组、地塞米松组、小青龙汤联合地塞米松组(联合用药组),每组10只。除空白对照组外,其余各组使用卵蛋白/氢氧化铝混合液致敏大鼠后,予卵蛋白溶液雾化激发的方式复制支气管哮喘模型,各组分别予相应药物连续灌胃14 d。采用免疫荧光TUNEL染色法检测大鼠肺组织中EOS凋亡情况;酶联免疫吸附法检测大鼠血清中转化生长因子- β (TGF- β)、干扰素- γ (IFN- γ)、白介素-3(IL-3)、粒细胞-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)含量;免疫印迹法检测大鼠肺组织中唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素-8(Siglec-8)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、嗜酸性粒细胞趋化蛋白(Eotaxin)表达水平。结果:模型对照组大鼠肺组织内可见大量EOS浸润,且EOS凋亡率低于空白对照组($P<0.05$);模型对照组大鼠肺组织Siglec-8、Caspase-3蛋白相对表达量低于空白对照组($P<0.05$),Eotaxin蛋白相对表达量高于空白对照组($P<0.05$);模型对照组大鼠血清TGF- β 、IFN- γ 水平低于空白对照组($P<0.05$),IL-3、GM-CSF水平高于空白对照组($P<0.05$);小青龙汤组、地塞米松组、联合用药组大鼠肺组织EOS浸润减少,且EOS凋亡率均高于模型对照组($P<0.05$);小青龙汤组、地塞米松组、联合用药组大鼠肺组织Siglec-8、Caspase-3蛋白相对表达量均高于模型对照组($P<0.05$),Eotaxin蛋白相对表达量均低于模型对照组($P<0.05$);小青龙汤组、地塞米松组、联合用药组大鼠血清中TGF- β 、IFN- γ 水平均高于模型对照组($P<0.05$),IL-3、GM-CSF水平均低于模型对照组($P<0.05$);各用药组(小青龙汤组、地塞米松组、联合用药组)中以联合用药组大鼠指标改善最为显著。结论:小青龙汤可能通过调控促凋亡因子与抑凋亡因子改善支气管哮喘大鼠肺组织内EOS凋亡情况。

[关键词] 支气管哮喘;小青龙汤;嗜酸性粒细胞;细胞凋亡;机制;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)06-0031-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.06.006

The Regulatory Effect of Xiaoqinglong Decoction (小青龙汤) on the Apoptosis Mechanism of EOS in Rats with Bronchial Asthma

NAN Zhonghao¹, MENG Lingyu², LI Chunlei³, SHU Liang¹, LU Yan¹, ZHOU Xingyu⁴, BAO Haipeng¹

(1.Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot Inner Mongolia 010020, China; 2.Huai'an Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Huai'an Jiangsu 223001,China; 3.China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 4.Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010110, China)

[Abstract] Objective: To investigate the regulatory effect of Xiaoqinglong decoction on the apoptosis mechanism of eosinophils (EOS) in rats with bronchial asthma. Method: Totally 50 SD rats were randomly divided

*基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021BS08029);内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0115);内蒙古医科大学科技百万工程联合项目(YKD2020KJBW(LH)070)

通信作者:包海鹏,男,主治医师,研究方向为中医药防治肺系疾病的临床与应用基础研究

into blank control group, model control group, Xiaoqinglong decoction group, dexamethasone group, and Xiaoqinglong decoction combined with dexamethasone group (combination therapy group), 10 rats in each group. Except for the blank control group, after sensitizing rats with (OVA)/Al(OH)₃-mixed liquid, asthmatic rat model was replicated by atomizing and stimulating with OVA solution. Each group were administered corresponding drugs via continuous gastric administration for 14 days. Immunofluorescence TUNEL staining was used to detect eosinophil apoptosis in lung tissue, and enzyme-linked immunosorbent assay was employed to measure the levels of transforming growth factor- β (TGF- β), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-3 (IL-3), and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in rat serum. Additionally, Western blotting was utilized to assess the expression levels of sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8 (Siglec-8), cysteinyl aspartate specific protease-3 (Caspase-3), and eosinophil chemotactic protein (Eotaxin) in lung tissues. Results: The model control group exhibited EOS infiltration and model control group showed lower apoptosis rates in lung tissues than blank control group ($P < 0.05$). The model control group showed lower Siglec-8 and Caspase-3 expression than blank control group ($P < 0.05$), while higher Eotaxin expression than blank control group ($P < 0.05$). The model control group showed lower serum TGF- β and IFN- γ levels than blank control group ($P < 0.05$), while higher IL-3 and GM-CSF levels than blank control group ($P < 0.05$). The infiltration of EOS in the lung tissue was reduced in the Xiaoqinglong decoction group, dexamethasone group and combination therapy group, and the Xiaoqinglong decoction group, dexamethasone group and combination therapy group showed higher apoptosis rates than model control group ($P < 0.05$). The Xiaoqinglong decoction group, dexamethasone group and combination therapy group showed higher relative expression levels of Siglec-8 and Caspase-3 than model control group ($P < 0.05$), while lower Eotaxin protein expression than model control group ($P < 0.05$). The Xiaoqinglong decoction group, dexamethasone group and combination therapy group showed higher levels of TGF- β and IFN- γ in the serum, than model control group ($P < 0.05$), while lower levels of IL-3 and GM-CSF than model control group ($P < 0.05$). The combination therapy group showed the most significant improvement in rat indicators among all medication groups (Xiaoqinglong decoction group, dexamethasone group and combination therapy group). Conclusion: Xiaoqinglong decoction may accelerate EOS apoptosis within asthmatic rat's lung tissues through regulating pro-apoptosis factors as well as anti-apoptosis factors.

[Keywords] bronchial asthma; Xiaoqinglong decoction; eosinophil; apoptosis; mechanism; rat

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病^[1]。引起气道慢性炎症的病理生理过程复杂,涉及以嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)为主的多种关键效应细胞及细胞组分^[2]。哮喘动物模型^[3-4]显示EOS在肺组织的聚集及激活与气道高反应性的增加有关;EOS凋亡在气道炎症的消除中起着关键作用,EOS凋亡增加可明显改善哮喘的症状并减轻气道炎症。但EOS凋亡的调控过程十分复杂,同时受凋亡与抗凋亡信号的调节。多种因子可以通过不同的机制达到抵抗细胞凋亡和促进细胞凋亡的作用^[5],从而构成一个复杂的调控网络,对支气管哮喘的发生、发展和转归起着重要作用。白介素-3(interleukin-3, IL-3)、粒细胞-巨细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、嗜酸性粒细胞趋化蛋白(eosinophil chemotactic protein, Eotaxin)是维持EOS存活并抑制其凋亡的主要因素^[6-8];转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素-8(sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8, Siglec-8)、胱天蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific protease-3, Caspase-3)均能参与EOS细胞凋亡的调控并促进EOS凋亡^[9-11]。本研究通过检测以上促凋亡与抑凋亡因素探讨小青龙汤对支气管哮喘大鼠EOS

凋亡机制的调节作用。

1 材料与方

1.1 实验动物 SPF级雄性SD大鼠50只,8周龄,体质量(300.74 \pm 12.11)g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,动物生产许可证号:SCXK(京)2019-0010。动物质量合格证号:110324241107288046。饲养室温度(22 \pm 2) $^{\circ}$ C,湿度40%~55%,昼夜明暗交替12 h/12 h,自由饮食。本研究经内蒙古自治区中医医院实验动物伦理委员会批准,伦理审批号:20240105。

1.2 药物与试剂 小青龙汤颗粒剂组方:麻黄、白芍、干姜、桂枝、炙甘草各9 g,五味子10 g,细辛3 g,清半夏10 g。麻黄(批号:24030027)、白芍(批号:24050063)、干姜(批号:24010080)、桂枝(批号:24060173)、炙甘草(批号:24070176)、五味子(批号:24070244)均购自四川新绿色药业科技发展股份有限公司;细辛(批号:AB461273)、清半夏(批号:A3080623)均购自广东一方制药股份有限公司。地塞米松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:H33020822);卵蛋白(北京Solarbi公司:批号A8040);氢氧化铝(美国Thermo公司,批号:77161);TGF- β 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号:20211210)、IFN- γ ELISA试剂盒(批号:20211210)、IL-3 ELISA试剂盒(批号:20211210)、GM-CSF ELISA试剂盒(批号:20211210)均购自

武汉基因美生物科技有限公司;Caspase-3抗体(北京Bioss公司,批号:bsm-33199m);Siglec-8抗体(批号:ab198690)、Eotaxin抗体(批号:ab133604)均购自英国Abcam公司。

1.3 主要仪器 AMR-100型酶标分析仪(杭州奥盛仪器有限公司);EPS300型电泳仪(上海天能科技有限公司);MaxQ 4000型轨道摇床(美国Thermo Fisher Scientific公司);5415R型离心机(德国Eppendorf公司)。

1.4 造模与分组 使用随机数字表法将50只SD大鼠分为空白对照组、模型对照组、小青龙汤组、地塞米松组、小青龙汤联合地塞米松组(联合用药组),每组10只。采用卵蛋白/氢氧化铝混合液[OVA/Al(OH)₃]致敏+卵蛋白溶液雾化激发的方式复制支气管哮喘模型^[12-14]。除空白对照组外,其余各组大鼠在第1天和第8天用1 mL 10%的OVA/Al(OH)₃(1 mg OVA+30 mg Al(OH)₃凝胶)混合液行5点皮下注射(双足、双腹股沟、腹膜)。从第15天起用含有1%OVA的生理盐水溶液雾化吸入激发,20 min/次,1次/d,共连续激发14次。

1.5 实验给药 于每日雾化前灌胃,按人的日用药量计算大鼠给药剂量。大鼠日用药量=人的日用药量×0.018×5。小青龙汤给药剂量为6.12 g/(kg·d),地塞米松给药剂量为0.5 mg/(kg·d),10 mL/kg,1次/d;空白对照组、模型对照组予生理盐水灌胃,10 mL/(kg·d),1次/d。各组均持续灌胃14 d。

1.6 取材 各组大鼠在末次雾化激发结束24 h后,予2%戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉,将大鼠固定于手术板上并消毒,剪开大鼠腹部皮肤,腹主动脉采血,静置2 h,3 000 r/min(离心半径10 cm)4℃离心15 min。留取血清标本于EP管中,-80℃冰箱冻存;暴露大鼠胸腔,分离出肺组织,右肺上叶置于新鲜配制的4%多聚甲醛溶液中固定,石蜡包埋处理;右肺中叶置于冻存管内,-80℃冰箱冻存。

1.7 观察指标

1.7.1 免疫荧光TUNEL法检测EOS凋亡情况 制备好的肺组织石蜡切片经二甲苯、梯度酒精浸泡,PBS洗涤,滴加TUNEL反应液,避光孵育后予DAPI复染细胞核,结束后将切片封片,荧光显微镜下采集图像。EOS凋亡率分析方法:200倍视野,每组随机选择5个视野进行拍照。凋亡细胞呈现为绿色荧光细胞,总细胞是经DAPI染过的蓝色细胞核,运用Image-Pro Plus 6.0软件进行分析,计算EOS凋亡率。EOS凋亡率=阳性凋亡细胞数/总细胞数×100%。

1.7.2 血清炎症因子 按照ELISA试剂盒说明书检测大鼠血清TGF-β、IFN-γ、IL-3、GM-CSF含量。

1.7.3 大鼠肺组织Caspase-3、Siglec-8、Eotaxin蛋白表达 采用免疫印迹法(Western blotting)检测大鼠肺组织Caspase-3、Siglec-8、Eotaxin蛋白表达水平。肺组织经裂解匀浆后,抽提蛋白,并采用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度;SDS-PAGE电泳,转膜过程在4℃进行,转膜条件为100 V/100 mA;用含5%脱脂奶粉的TBST(封闭液)浸泡PVDF膜,室温摇床封闭2 h。用封闭液分别稀释一抗[GAPDH(1:5 000)、Caspase-3(1:500)、Siglec-8(1:1 000)、Eotaxin(1:1 000)],PVDF膜4℃孵育过夜;TBST洗膜3~4次后滴加二抗(1:1 000)孵育2 h;洗去二抗后滴加ECL试剂显色曝光。

1.8 统计学方法 运用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料采用“均数±标准差”(x̄±s)表示,如符合正态分布及方差齐性,则采用单因素方差分析(One-way ANOVA),如方差不齐则采用Brown-Forsythe近似方差分析;方差齐使用LSD法进行多重比较,方差不齐使用Tamhane's T2法进行多重比较分析;如果不符合正态分布,采用非参数检验Kruskal-Wallis H法进行多重比较。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠肺组织EOS凋亡率比较 模型对照组大鼠肺组织内可见大量EOS浸润,且EOS凋亡率低于空白对照组(P<0.05);小青龙汤组、地塞米松组、联合用药组大鼠肺组织EOS浸润较模型对照组减少,且EOS凋亡率均高于模型对照组(P<0.05);地塞米松组、联合用药组大鼠肺组织EOS浸润较小青龙汤组减少,且EOS凋亡率均高于小青龙汤组(P<0.05)。(见图1-2)

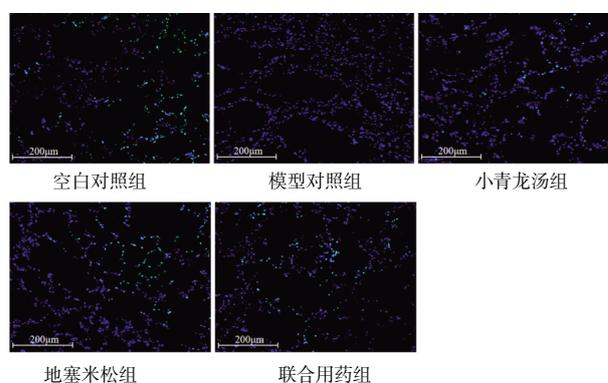
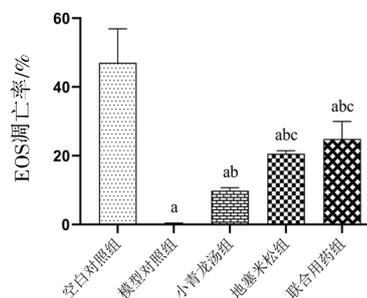


图1 大鼠肺组织EOS凋亡情况(TUNEL染色,×200)

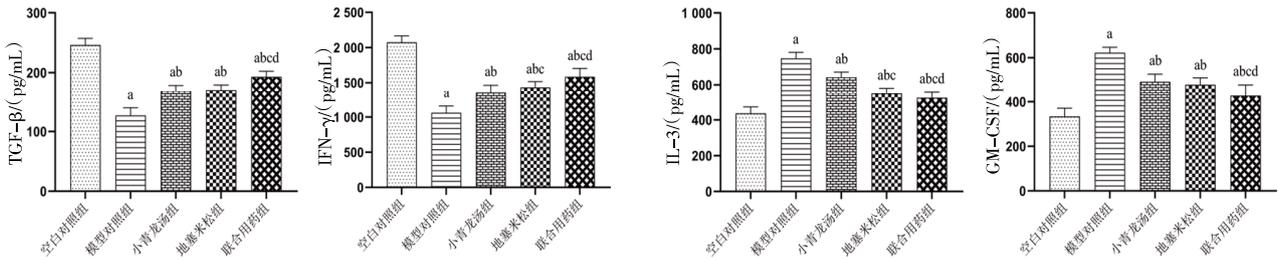


注:与空白对照组比较,^aP<0.05;与模型对照组比较,^bP<0.05;与小青龙汤组比较,^cP<0.05。

图2 各组大鼠肺组织EOS凋亡率比较(x̄±s,n=10)

2.2 各组大鼠血清炎症因子水平比较 模型对照组大鼠血清TGF-β、IFN-γ水平低于空白对照组,IL-3、GM-CSF水平高于空白对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);小青龙汤组、地塞米松组、联合用药组大鼠血清TGF-β、IFN-γ水平均高于模型对照组,IL-3、GM-CSF水平均低于模型对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);地塞米松组、联合用药组大鼠血清IL-3水平均低于小青龙汤组,IFN-γ水平均高于小青龙汤组,差异均有统计学意义(P<0.05);联合用药组大鼠血清TGF-β水平高于小青龙汤组,GM-CSF水平低于小青龙汤组,差异均有统计学意义(P<0.05);联合用药组大鼠血清TGF-β、IFN-γ水平高于地塞米松组,IL-3、GM-CSF水平低于地塞米松组,差异均有统计学意义(P<0.05)。(见图3)

2.3 各组大鼠肺组织Siglec-8、Caspase-3、Eotaxin蛋白相对



注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与模型对照组比较,^b $P<0.05$;与小青龙汤组比较,^c $P<0.05$;与地塞米松组比较,^d $P<0.05$ 。

图3 各组大鼠血清 TGF-β、IFN-γ、IL-3、GM-CSF 水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

表达量比较 模型对照组大鼠肺组织Siglec-8、Caspase-3蛋白相对表达量低于空白对照组,Eotaxin蛋白相对表达量高于空白对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);小青龙汤组、地塞米松组、联合用药组大鼠肺组织Siglec-8、Caspase-3蛋白相对表达量均高于模型对照组,Eotaxin蛋白相对表达量均低于模型对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);地塞米松组、联合用药组大鼠肺组织Siglec-8、Caspase-3蛋白相对表达量均高于小青龙汤组,Eotaxin蛋白相对表达量均低于小青龙汤组,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合用药组大鼠肺组织Siglec-8、Caspase-3蛋白相对表达量高于地塞米松组,Eotaxin蛋白相对表达量低于地塞米松组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见图4~5)

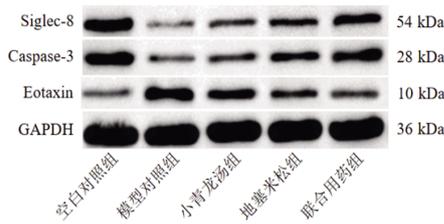
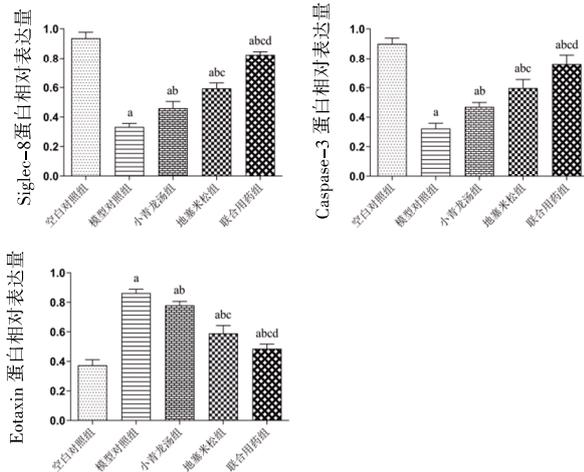


图4 各组大鼠肺组织 Siglec-8、Caspase-3、Eotaxin 蛋白表达 Western blotting 图



注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与模型对照组比较,^b $P<0.05$;与小青龙汤组比较,^c $P<0.05$;与地塞米松组比较,^d $P<0.05$ 。

图5 各组大鼠肺组织 Siglec-8、Caspase-3、Eotaxin 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

3 讨论

OVA/Al(OH)₃混合液皮下注射致敏并气道雾化激发所构建的支气管哮喘模型^[15-18]能够模拟哮喘急性发作的特征,包

括气道高反应性、黏液分泌过多和嗜酸粒细胞性气道炎症^[19]。EOS浸润是炎症机制诱导哮喘发作的重要环节之一。活化、长期存活的EOS聚集,可释放颗粒蛋白,损伤周围细胞,而EOS凋亡的延迟进一步维持、加重了这种炎症状态。地塞米松作为阳性对照药物能够有效减少EOS在哮喘大鼠肺组织的浸润^[20-21],并促进EOS凋亡。经小青龙汤的干预后,哮喘大鼠肺组织内EOS同样出现了大量凋亡、浸润减少,表明小青龙汤能够达到类似地塞米松治疗哮喘的作用,而其产生作用的可能机制之一为促进EOS的凋亡。

EOS的存活一定程度上受到TGF-β的控制^[22]。TGF-β能够抑制EOS通过自分泌机制合成IL-3、GM-CSF等细胞因子,进而促进EOS凋亡^[23]。EOS能够通过自分泌或旁分泌机制产生IL-3、GM-CSF等关键细胞促生存因子,延长EOS的生存时间^[24]。GM-CSF是一种多向性和多效性的因子,可参与调节EOS成熟、分化、活化和脱颗粒以及凋亡等过程^[25]。哮喘患者血清IL-3水平升高。IL-3能够通过激活核糖体蛋白S6(RPS6)和上游激酶90 kDa核糖体S6激酶(p90S6K),触发延长EOS生存的信号传导^[6]。

死亡受体(factor associated suicide, Fas)与单克隆抗体或Fas配体的连接,会诱导嗜EOS凋亡。在辅助性T细胞1型(T helper 1 cell, Th1)细胞因子IFN-γ存在的情况下,这种凋亡会增强^[26]。同时EOS的募集受Th2淋巴细胞的调节,由Th2淋巴细胞合成的细胞因子可以诱导肺成纤维细胞产生嗜酸性粒细胞趋化因子Eotaxin。EOS募集与eotaxin mRNA上调有关^[27]。Siglec-8可通过与配体或特异性抗体结合,经Caspase、线粒体和活性氧(ROS)诱导EOS凋亡^[28]。Caspase-3能够被死亡诱导信号复合物直接激活,从而诱导线粒体外膜通透性介导的细胞凋亡^[29]。

本研究结果表明,模型对照组大鼠血清TGF-β、IFN-γ水平,肺组织Siglec-8、Caspase-3蛋白相对表达量,以及肺组织EOS凋亡率均低于空白对照组。小青龙汤与地塞米松能够有效提升哮喘模型大鼠血清TGF-β、IFN-γ以及肺组织Siglec-8、Caspase-3等促凋亡因子的表达,达到抑制EOS浸润并促进EOS凋亡的作用。模型对照组大鼠血清IL-3、GM-CSF水平,以及肺组织Eotaxin蛋白相对表达量均高于空白对照组。小青龙汤与地塞米松能够通过降低IL-3、GM-CSF、Eotaxin等抑制凋亡因子的表达,达到改善EOS浸润并促进EOS凋亡的作用。同时地塞米松联合小青龙汤对EOS凋亡因素调控更为显著,可以有效减少炎症反应。

综上所述,小青龙汤可能通过维持促凋亡因子和抗凋亡

因子之间的稳态以促进支气管哮喘大鼠肺组织内EOS凋亡。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.
- [2] HAN S Y, IM D S. Selonsertib, an ASK1 inhibitor, ameliorates ovalbumin-induced allergic asthma during challenge and sensitization periods[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2024,32(4):451-459.
- [3] 刘永生,王金菊,孟泳,等.基于p38MAPK/NF- κ B信号通路探讨麻黄-苦杏仁药对治疗支气管哮喘大鼠的机制[J].*中药新药与临床药理*,2022,33(8):1025-1031.
- [4] 区展龙,陈玉珍,叶嘉丽,等.参贝北瓜颗粒对支气管哮喘大鼠气道炎症和肺组织病理变化的影响[J].*中药新药与临床药理*,2023,34(5):599-604.
- [5] SIMON H U, BLASER K. Inhibition of programmed eosinophil death: A key pathogenic event for eosinophilia[J]. *Immunol Today*, 1995,16(2):53-55.
- [6] ESNAULT S, KELLY E A, SHEN Z J, et al. IL-3 maintains activation of the p90S6K/RPS6 pathway and increases translation in human eosinophils[J]. *J Immunol*, 2015,195(6):2529-2539.
- [7] VIEIRA B M, DE SAO J V, NIEMEYER F P, et al. Eosinophils induces glioblastoma cell suppression and apoptosis: Roles of GM-CSF and cysteinyl-leukotrienes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023,123:110729.
- [8] XU J, JIANG F, NAYERI F, et al. Apoptotic eosinophils in sputum from asthmatic patients correlate negatively with levels of IL-5 and eotaxin[J]. *Respir Med*, 2007,101(7):1447-1454.
- [9] 秦中银,陈盼碧,唐徐韵,等.针刺调节丝裂原活化蛋白激酶通路影响哮喘大鼠肺组织嗜酸性粒细胞凋亡的机制研究[J].*针刺研究*,2022,47(8):690-695.
- [10] NA H J, HUDSON S A, BOCHNER B S. IL-33 enhances Siglec-8 mediated apoptosis of human eosinophils[J]. *Cytokine*, 2012,57(1):169-174.
- [11] LEE H J, LEE E K, SEO Y E, et al. Roles of Bcl-2 and caspase-9 and -3 in CD30-induced human eosinophil apoptosis[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017,50(2):145-152.
- [12] 刘传合,薛全福,陈育智.支气管哮喘动物模型的研究状况[J].*中华结核和呼吸杂志*,2000,23(11):5-7.
- [13] 何婷,钱佩瑶,洪敏,等.诱发支气管哮喘动物模型气道重塑特征的方法和评价[J].*中国实验动物学报*,2022,30(1):117-123.
- [14] 张丹参,张楠.诱发支气管哮喘动物模型方法及评价[J].*神经药理学报*,2019,9(4):1-8.
- [15] 司晓丽,王燕,党文呈,等.百合知母汤对支气管哮喘大鼠气道炎症的影响[J].*中医杂志*,2017,58(17):1499-1502.
- [16] 赵沐永,崔建美,虞跃跃.“三穴五针法”针刺对支气管哮喘大鼠Th17/Treg免疫失衡的影响[J].*时珍国医国药*,2020,31(9):2303-2306.
- [17] 林浩,周先建,马宜龙.平喘宣肺汤对支气管哮喘大鼠炎症因子及肺组织PKC、MMP-9表达的影响[J].*中华中医药学刊*,2018,36(4):966-970.
- [18] 杨美莹,沈泉,符艳,等.加味二仙丸对支气管哮喘大鼠钙离子通道的影响[J].*中医导报*,2022,28(8):1-5.
- [19] CASARO M, SOUZA V R, OLIVEIRA F A, et al. OVA-induced allergic airway inflammation mouse model[J]. *Methods Mol Biol*, 2019,1916:297-301.
- [20] WANG Z R, WANG Q, SUI Y, et al. Dexamethasone alleviates allergic asthma immature rat through Toll like receptor 4[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(1):184-189.
- [21] 王立琼,黄娟,张芳霞,等.黄芩总黄酮对支气管哮喘大鼠的治疗作用及miR133a-3-p/NOX4/NLRP3信号轴表达的影响[J].*检验医学与临床*,2024,21(10):1436-1442.
- [22] GOPLEN N, GORSKA M M, STAFFORD S J, et al. A phosphosite screen identifies autocrine TGF- β -driven activation of protein kinase R as a survival-limiting factor for eosinophils[J]. *J Immunol*, 2008,180(6):4256-4264.
- [23] ALAM R, FORSYTHE P, STAFFORD S, et al. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis[J]. *J Exp Med*, 1994,179(3):1041-1045.
- [24] HORIE S, OKUBO Y, HOSSAIN M, et al. Interleukin-13 but not interleukin-4 prolongs eosinophil survival and induces eosinophil chemotaxis[J]. *Intern Med*, 1997,36(3):179-185.
- [25] 张伟,钟南山,徐军.支气管哮喘患者粒-巨噬细胞集落刺激因子mRNA表达的研究[J].*中华结核和呼吸杂志*,2000,23(9):21-24.
- [26] SHEN Z J, MALTER J S. Determinants of eosinophil survival and apoptotic cell death[J]. *Apoptosis*, 2015,20(2):224-234.
- [27] CONROY D M, WILLIAMS T J. Eotaxin and the attraction of eosinophils to the asthmatic lung[J]. *Respir Res*, 2001,2(3):150-156.
- [28] FENG Y H, MAO H. Specific regulator of eosinophil apoptosis: Siglec-8-new hope for bronchial asthma treatment[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012,125(11):2048-2052.
- [29] LIU L, ZHOU L, WANG L L, et al. Programmed cell death in asthma: apoptosis, autophagy, pyroptosis, ferroptosis, and necroptosis[J]. *J Inflamm Res*, 2023,16:2727-2754.

(收稿日期:2024-11-1 编辑:蒋凯彪)