

基于代谢组学探究止嗽化痰丸对哮喘小鼠的干预效果及潜在机制

陈艳玲^{1,2}, 曾梦楠^{1,2}, 吴媛媛^{1,2}, 铁玘美^{1,2}, 余 渊³, 康珂瑞¹, 靳佳音¹, 郑晓珂^{1,2*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南省中药开发工程技术研究中心, 河南 郑州 450046

3. 贵州德昌祥药业有限公司, 贵州 贵阳 550001

摘要: **目的** 探究止嗽化痰丸(ZSHT)对哮喘小鼠的作用效果,并基于代谢组学解析其作用机制。**方法** SPF级雄性BALB/c小鼠适应性喂养1周后随机分为对照组、模型组、阳性药孟鲁司特钠(MS, 1.30 mg·kg⁻¹)组与咳嗽宁(KCN, 470 mg·kg⁻¹)组和ZSHT低、中、高剂量(300、600、1 190 mg·kg⁻¹)组。在第0、7、14天,除对照组外其余小鼠ip卵清白蛋白(OVA)致敏,连续雾化激发7d,每次激发前30 min对各给药组小鼠ig给予相应药物进行治疗。通过评价小鼠肺功能、观察肺组织病理变化评价ZSHT对哮喘小鼠的药效;酶联免疫吸附测定(ELISA)小鼠血清中炎症因子水平;流式细胞术检测小鼠肺组织中活性氧、线粒体膜电位、凋亡水平以及外周血中免疫细胞比例;基于超高效液相色谱-质谱联用技术(UPLC-MS/MS)对不同处理组小鼠的血清样本进行代谢组学分析,筛选差异代谢物并富集相关代谢通路。**结果** 与模型组比较,ZSHT 3种剂量均可以抑制哮喘小鼠气道高反应性,低剂量显著增加潮气量,降低气道狭窄指数、最大呼气流速、呼出50%气量时对应的呼气流速(EF₅₀),减少咳嗽次数,延长咳嗽潜伏期($P<0.05$ 、 0.01);显著缓解哮喘小鼠肺部炎症以及胶原纤维沉积($P<0.01$),当给药剂量增至中、高剂量时,其治疗效果未随剂量增加而提升。ELISA结果同样显示,ZSHT低剂量可显著升高血清中 γ 干扰素(IFN- γ)水平,显著降低血清中的免疫球蛋白E(IgE)、白细胞介素4(IL-4)水平($P<0.01$),同时可以显著缓解哮喘小鼠肺组织中氧化应激和凋亡状态($P<0.01$),改善外周血免疫细胞Th1/Th2比例失衡,升高Treg细胞水平($P<0.01$)。基于代谢组学进一步探究其作用机制,筛选出模型组与ZSHT低剂量组差异代谢物62个,其中标志性差异代谢物13个,主要富集在花生四烯酸代谢、苯丙氨酸代谢、组氨酸代谢、视黄醇代谢、半乳糖代谢5个代谢通路。**结论** ZSHT对OVA诱导的哮喘模型小鼠有明确干预作用,可通过调节Th1/Th2免疫平衡、降低炎症因子水平,影响花生四烯酸、间香豆素酸等关键差异代谢物的生成与转化,进而调控与炎症相关的核心通路,改善小鼠病理状态。

关键词: 止嗽化痰丸;哮喘;Th1/Th2;炎症;代谢组学;花生四烯酸;间香豆素酸

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)01-0033-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.01.004

Exploration of intervention effect and potential mechanism of Zhisou Huatan Pill on asthmatic mice based on metabolomics

CHEN Yanling^{1,2}, ZENG Mengnan^{1,2}, WU Yuanyuan^{1,2}, TIE Qimei^{1,2}, YU Yuan³, KANG Kerui¹, JIN Jiayin¹, ZHENG Xiaoke^{1,2}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan Engineering Technology Research Center for Traditional Chinese Medicine Development, Zhengzhou 450046, China

3. Guizhou Dechangxiang Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang, Guizhou 550001, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Zhisou Huatan Pills (ZSHT) on asthmatic mice and to explore its mechanism of action based on metabolomics, providing experimental evidence for the clinical application of ZSHT in the treatment of asthma.

Methods SPF-grade male BALB/c mice were adaptively fed for one week and then randomly divided into the control group, model group, positive drug montelukast sodium (MS, 1.30 mg·kg⁻¹) group, Kechuanning (KCN, 470 mg·kg⁻¹) group, and ZSHT low-, medium-, and high-dose (300, 600, 1 190 mg·kg⁻¹) groups. On days 0, 7, and 14, except for the control group, the remaining mice were

收稿日期: 2025-10-23

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2017YFC1702800, 2019YFC1708802); 止嗽化痰丸(加减马兜铃)药效学研究资助项目(14208126)

作者简介: 陈艳玲, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础与作用机制。E-mail: 15838250163@163.com

*通信作者: 郑晓珂, 教授, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制。E-mail: zhengxk.2006@163.com

sensitized intraperitoneally with ovalbumin (OVA), and then continuously nebulized for seven days. Thirty minutes before each nebulization, the mice in each drug administration group were treated ig with the corresponding drugs. The efficacy of ZSHT on asthmatic mice was evaluated by assessing lung function and observing pathological changes in lung tissue. The levels of inflammatory factors in mouse serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, apoptosis in lung tissue and the proportion of immune cells in peripheral blood were detected by flow cytometry. Based on ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS), the serum samples of different treatment groups were subjected to metabolomics analysis to screen for differential metabolites and enrich related metabolic pathways. On days 0, 7, and 14, except for the control group, the remaining mice were sensitized by intraperitoneal injection of ovalbumin (OVA), and then continuously challenged by nebulization for seven days. Thirty minutes before each challenge, the mice in the treatment groups were given the corresponding drugs by gavage. The efficacy of ZSHT on asthmatic mice was evaluated by assessing lung function and observing pathological changes in lung tissue. The levels of inflammatory factors in mouse serum were determined by ELISA. The levels of reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, apoptosis in lung tissue and the proportion of immune cells in peripheral blood were detected by flow cytometry. Metabolomics analysis was performed on serum samples from different treatment groups using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS), and differential metabolites were screened and related metabolic pathways were enriched. **Results** Compared with the model group, all three doses of ZSHT could inhibit airway hyperresponsiveness in asthmatic mice. The low dose significantly increased tidal volume, reduced airway narrowing index, maximum expiratory flow rate, and expiratory flow rate at 50% of the exhaled volume (EF₅₀), reduced the frequency of coughing and wheezing, and prolonged the latency of coughing and wheezing ($P < 0.05, 0.01$). It significantly alleviated lung inflammation and collagen fiber deposition in asthmatic mice ($P < 0.01$). When the dosage was increased to medium and high doses, the therapeutic effect did not increase with the dose. ELISA results also showed that the low dose of ZSHT could significantly increase the level of interferon- γ (IFN- γ) in serum, significantly reduce the levels of immunoglobulin E (IgE) and interleukin-4 (IL-4) in serum ($P < 0.01$), and significantly alleviate oxidative stress and apoptosis in lung tissue of asthmatic mice ($P < 0.01$), improve the imbalance of Th1/Th2 ratio in peripheral blood immune cells, and increase the level of Treg cells ($P < 0.01$). Further exploration of its mechanism of action based on metabolomics identified 62 differential metabolites between the model group and the low-dose ZSHT group, among which 13 were signature differential metabolites, mainly enriched in arachidonic acid metabolism, phenylalanine metabolism, histidine metabolism, retinol metabolism, and galactose metabolism pathways. **Conclusion** ZSHT has a definite intervention effect on the asthma model mice induced by OVA, with the low dose being the most effective. It can regulate the Th1/Th2 immune balance, reduce inflammatory factors, and affect the generation and transformation of key differential metabolites such as arachidonic acid and coumaric acid, thereby regulating the core pathways related to inflammation and improving the pathological state of mice.

Key words: Zhisou Huatan Pills; asthma; Th1/Th2; inflammation; metabolomics; arachidonic acid; coumaric acid

哮喘隶属中医“哮证”“喘证”范畴,是由多种炎症细胞以及免疫细胞共同参与的一种以气道慢性炎症为主要特征的呼吸系统疾病^[1]。临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷、咳嗽、多痰等症状,多在夜间和清晨发作,同时伴有气道高反应性和可逆的气流受限,随着病程的延长可发生气道重塑^[2]。流行病学调查显示,全球成年人哮喘患病率达 4.2%,且呈逐年上升趋势^[3]。因此,开发更有效的哮喘治疗药物迫在眉睫。

止嗽化痰丸(ZSHT)由罂粟壳、桔梗、知母等 25 味药组成,具有清肺化痰、止嗽定喘的功效,现行质量标准收载于《中国药典》2025 年版第一部。ZSHT 临床用于久咳、痰喘气逆、喘息不眠等^[4-6],这与哮喘的临床表现相契合。为从不同药物类别维

度验证 ZSHT 的有效性,本研究选用孟鲁司特钠(MS)及咳喘宁(KCN)作为阳性对照。MS 是一种选择性白三烯受体拮抗剂,作为一种非激素类药物,具有抗气道平滑肌痉挛、抗炎等多重作用^[7],通过抑制白三烯的炎症递质作用,达到控制哮喘症状的目的,近年来,MS 因其口服方便、不良反应少等优点,逐渐成为哮喘治疗中的重要药物^[8]。KCN 具有宣通肺气、止咳平喘的功效,主要治疗支气管哮喘,与 ZSHT 同属于中药,可以作为阳性对照判断 ZSHT 在同类中药中的优势。

代谢组学借助现代分析与生物信息学,可对机体内源性代谢物的变化进行综合分析,阐明内源代谢物的变化规律^[9],且能检测到生物代谢途径的细微差别,有助于进一步揭示机体生理或病理变化的潜

在机制^[10]。这一技术在疾病机制研究与药物作用靶点挖掘中应用广泛,尤其适用于过敏性哮喘等复杂炎症性疾病,此类疾病的发生发展常伴随代谢网络紊乱,通过代谢组学可捕捉疾病相关的代谢异常特征,进而为解析药物干预机制提供直接线索。目前在构建过敏性哮喘动物模型中,卵清白蛋白(OVA)因具备较高的抗原性与免疫原性,是最为成熟且应用广泛的致敏剂,常与氢氧化铝佐剂联合使用以建立稳定的疾病模型^[11]。基于此,本研究通过 OVA 和氢氧化铝佐剂联合构建过敏性哮喘模型,在分析模型药效评价指标的基础上,进一步结合血清代谢组学技术,深入探究 ZSHT 干预过敏性哮喘的作用机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 BALB/c 小鼠,体质量 18~22 g,6~8 周龄,70 只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(浙)2024-0001。动物饲养于清洁级动物实验室内,环境温度 18~22 ℃,昼夜交替,自由饮食饮水,适应性喂养 7 d。动物实验经河南中医药大学动物伦理委员会批准(批准号 IACUC-202505013)。

1.2 药物与主要试剂

ZSHT(批号 15424010)由贵州德昌祥医药股份有限公司提供,其处方由 25 味药组成,按照 ZSHT 说明书规定人用药剂量为 1 次 15 丸,每天 1 次,每丸质量 0.153 g。止嗽化痰丸剂量设置按照人用药剂量(每天 2.295 g),根据人和小鼠体表面积系数折算,小鼠临床等效剂量为 300 mg·kg⁻¹,分别以 1、2 和 4 倍量设为低、中、高剂量,即 300、600、1 190 mg·kg⁻¹。

MS(批号 Y014040)购自美国 Organon Pharma(UK)Limited(欧加隆集团);KCN(批号 20240101)购自贵州瑞和制药有限公司;II 级 OVA(批号 A5253)、V 级 OVA(批号 A5503)购自美国 Sigma 公司;氢氧化铝佐剂(批号 vac-alu-250)购自美国 InvivoGen 公司;氯化乙酰甲胆碱(货号 PHR1943)购自美国 Supelco 公司;氯化乙酰胆碱(批号 5PGMJ-RI)购自梯希爱化成工业发展有限公司;磷酸组胺(货号 H810972)购自上海麦克林生化科技股份有限公司;小鼠 γ 干扰素(IFN- γ , 货号 MM-0182M1)、白细胞介素 4(IL-4, 货号 MM-0165M1)、白细胞介素 5(IL-5, 货号 MM-0164M1)、白细胞介素 13(IL-13, 货号 MM-0173M1)、免疫球蛋白

E(IgE, 货号 MM-0056M1)ELISA 科研试剂盒购自江苏酶免实业有限公司;凋亡试剂盒(货号 559763)购自美国 BD Biosciences 公司;活性氧(ROS)试剂盒(货号 D6470)购自北京索莱宝科技有限公司;JC-1 线粒体膜电位(MMP)检测试剂盒(货号 G1515)购自武汉赛维尔生物科技有限公司;流式抗体 CD4(FITC, 货号 11-0041-85)、CD4(PE, 货号 12-0041-83)、IFN- γ (FITC, 货号 11-7311-82)、IL-17A(PE-cy5.5, 货号 45-7177-82)、CD25(PE, 货号 12-0251-83)、FOXP3(APC, 货号 17-5773-82)、IL-4(PE-cy7, 货号 25-7041-82)均购自美国 Invitrogen 公司。

1.3 仪器

YLS-8A 型多功能诱咳引喘仪(济南益延科技发展有限公司);402A1 型超声雾化器(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司);BD FACS Aria III 流式细胞仪(美国 BD 公司);BioTek 多功能酶标仪(美国 Bio-Rad);maXis HD 型四极杆串联飞行时间高分辨质谱(德国 Bruker 公司);Ultimate 3000 超高效液相色谱仪(美国 Dionex 公司);5810R 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司)。

2 方法

2.1 OVA 诱导的哮喘小鼠模型的建立及干预方案

小鼠经适应性喂养 7 d 后,依据体质量均衡原则,分为对照组、模型组、MS(1.30 mg·kg⁻¹)组、KCN(470 mg·kg⁻¹)组和 ZSHT 低、中、高剂量(300、600、1 190 mg·kg⁻¹)组,每组 10 只。于第 0、7、14 天对除对照组外的其余小鼠 ip 致敏液(V 级 OVA 50 μ g+氢氧化铝佐剂 0.2 mL)致敏。致敏完成后,于第 21~27 天对小鼠进行连续雾化激发 7 d,激发液为 1% OVA(II 级 OVA 200 mg 溶于 20 mL 0.9% 氯化钠溶液)20 mL,每次雾化激发 30 min,激发前 30 min 对各给药组小鼠 ig 给予相应药物治疗。通过观察致敏及激发期间各组小鼠的行为学改变,结合气道高反应性表现、肺组织病理染色显示的炎症细胞浸润与胶原纤维沉积现象,以及血清中 IgE 水平升高的检测结果,证实哮喘模型成功建立。

2.2 咳喘指标检测

末次激发 24 h 后,将小鼠放置于多功能诱咳引喘仪的气雾箱中,用 25%氨水喷雾诱咳 15 s 取出,以小鼠腹肌收缩,同时张嘴为标准,观察小鼠从喷雾开始至第 1 次张口咳嗽的时间,即小鼠的咳嗽潜伏期,记录小鼠的咳嗽潜伏期及 2 min 内咳嗽次数。

类似地,以 0.1%的磷酸组胺和 2%的氯化乙酰胆碱等量混合液喷雾致喘,观察小鼠从喷雾开始到出现气短喘促的时间,即小鼠的引喘潜伏期。记录小鼠的引喘潜伏期及 2 min 内喘息次数。

2.3 肺功能检测

末次激发 24 h 后,将小鼠依次放入 FinePointe WBP 体积描记腔中,用 PBS 调整基线值,记录基础值约 2 min。随后每只小鼠给予倍数递增浓度(0、3.125、6.250、12.500、25.000、50.000 mg·mL⁻¹)的氯化乙酰甲胆碱雾化吸入,每个剂量雾化 30 s,连续记录 5 min。测定气道狭窄指数、潮气量、最大呼气流速、呼出 50%气量时对应的呼气流速(EF₅₀)。

氯化乙酰甲胆碱溶液的配制:称取 2.5 g 氯化乙酰甲胆碱粉末,溶于 50 mL 无菌 PBS,配成 50 mg·mL⁻¹的氯化乙酰甲胆碱溶液,充分混匀后,逐级倍半稀释获得 25.000、12.500、6.250、3.125 mg·mL⁻¹的氯化乙酰甲胆碱溶液。

2.4 肺组织病理学评估

每组随机选择 3 只小鼠,取未经灌洗的左肺,浸泡于 4%多聚甲醛中固定 24 h,分别进行苏木素-伊红(HE)、Masson 染色。根据肺损伤评分标准(根据肺损伤轻度-重度的程度按照 0~4 进行打分)和 Image pro Plus 6.0 软件测量的各组小鼠胶原沉积范围,对 HE 和 Masson 结果进行量化。

2.5 流式细胞术检测原代肺组织细胞 ROS、MMP、凋亡水平

解剖小鼠后取出肺脏,将肺脏上的血迹漂洗干净并用滤纸吸干,取适量肺组织于 1.5 mL 离心管中剪碎,加入 1 mL 胰酶消化 20~30 min 至组织液体呈黏液状,加入血清终止消化。滤过,收集滤液,离心即得到原代肺细胞。获得原代肺细胞后,随后按照 ROS、MMP 和凋亡试剂盒说明书步骤进行染色,采用流式细胞仪检测各指标水平。

2.6 流式细胞术检测哮喘小鼠外周血免疫细胞水平

各组小鼠取血后将全血样本立即移入含肝素钠的抗凝离心管中,轻轻混匀以防止凝固。取上述抗凝外周血,分别分装至 3 支流式专用检测管中,每管 100 μL,分别进行特异性抗体标记:针对 Th1/Th2 细胞,加入荧光素标记的 CD4、IL-4、IFN-γ 抗体;针对 Th17 细胞,加入荧光素标记的 CD4、IL-17A 抗体;针对 Treg 细胞,加入荧光素标记的 CD25、CD4、FOXP3 抗体,经孵育、裂解红细胞以及洗涤后上机检测分析。

2.7 小鼠血清中相关炎症因子水平的检测

小鼠取血后将全血样本 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,获得血清样本,-80 ℃保存备用。实验前,血清样本室温解冻,严格按照 ELISA 试剂盒说明,检测小鼠血清中 IgE、IL-4、IL-5、IL-13、IFN-γ 水平。

2.8 代谢组学分析小鼠血清中代谢物和代谢通路

血清样本的获得:测试分析前,血清样本室温解冻,取血清 50 μL,按 1:5 加入乙腈,涡旋 60 s 沉淀蛋白,超声 10 min 后,-20 ℃孵育 4 h,在 12 000 r·min⁻¹、4 ℃下离心 10 min 后,取上清至 EP 管中,以上清:乙腈=1:2 稀释,取 200 μL 于自动进样瓶中,供 UPLC-Q/TOF-MS 分析。

色谱条件:Dionex Ultimate 3000 系统配备 AcclaimTM RSLC120 C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 2.2 μm);体积流量 0.3 mL·min⁻¹;柱温 40 ℃;采用 0.1%甲酸水溶液(A)和乙腈(B)进行梯度洗脱(0~5 min, 10%→65% B; 5~6 min, 65%→70% B; 6~12 min, 70%→80% B; 12~15 min, 80%→95% B);进样量为 2 μL。

质谱条件:配备电喷雾离子源(ESI)以正、负离子模式对样品进行检测;质量扫描范围为 *m/z* 50~1 000;干燥气温度 230 ℃;气体流量 8 L·min⁻¹;毛细管电压 3.5 kV/3.2 kV(ESI⁺/ESI⁻);校正液为甲酸钠。

将 UPLC-Q/TOF-MS 采集的原始数据导入 Profile Analysis 进行预处理,包括滤过、归一化和校正等,得到 txt 文件。将得到的正源和负源的 txt 文件导入 SIMCA 软件进行分析,具体操作如下:基于主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA),得到 PCA 和 OPLS-DA 得分散点图和投影变量重要性(VIP)表;随后进行 200 次置换检验以验证 OPLS-DA 模型的有效性;以 *P*<0.05 和 VIP>3 的条件筛选潜在生物标志物。根据保留时间,通过 DataAnalysis 4.4 软件确定准确的相对分子质量;利用 HMDB 和 KEGG 等数据库对这些代谢物作进一步鉴定;并使用 Quant Analysis 软件获取各个标志物的峰面积从而进行半定量分析。最后,使用 MetaboAnalyst、KEGG 等数据库进行代谢通路富集。

2.9 统计学处理

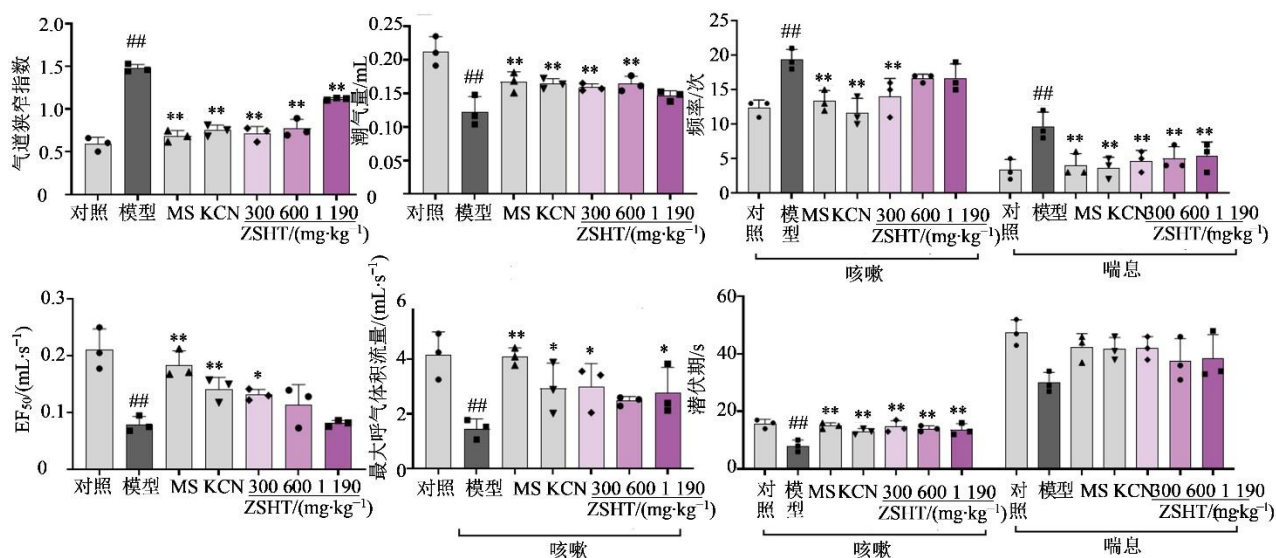
用 SPSS 26.0 软件进行数据分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)。

3 结果

3.1 ZSHT 对哮喘模型小鼠肺功能的影响

如图 1 所示, 与对照组相比, 模型组的气道狭窄指数明显升高 ($P<0.01$), 潮气量、 EF_{50} 、最大呼气体积流量显著降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 给予药物治疗后都有所回调, MS 回调效果最佳 ($P<0.01$), KCN 与 ZSHT 低剂量较中、高剂量

效果好, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。哮喘指标检测发现, 模型组咳嗽与喘息次数显著高于对照组 ($P<0.01$), 咳嗽潜伏期 ($P<0.01$) 与引喘潜伏期明显短于对照组; 给药后哮喘指标有不同程度的改善, ZSHT 低剂量改善效果较中、高剂量好, 与模型组比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 且与 MS、KCN 改善程度相当。



与对照组比较: ## $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。

$P<0.05$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

图 1 ZSHT 对哮喘模型小鼠肺功能的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 1 Effects of ZSHT on pulmonary function in asthma model mice ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

3.2 ZSHT 对哮喘模型小鼠肺组织病理改变的影响

哮喘的发作常伴有以肺组织为核心的病理损伤, 如图 2 所示, 与对照组相比, HE 切片结果显示, 模型组炎症细胞浸润严重, 气道壁较厚, 管道狭窄, 肺泡壁增厚; Masson 切片结果显示, 模型组基底膜增厚, 可见明显胶原纤维和蛋白沉积。与模型组相比, 经给药后不同程度改善了哮喘小鼠肺部炎症以及胶原纤维沉积现象, MS、KCN、ZSHT 低剂量改善效果比较明显, 而经 ZSHT 中、高剂量给药治疗后, 肺部炎症以及胶原纤维沉积改善程度不如低剂量。

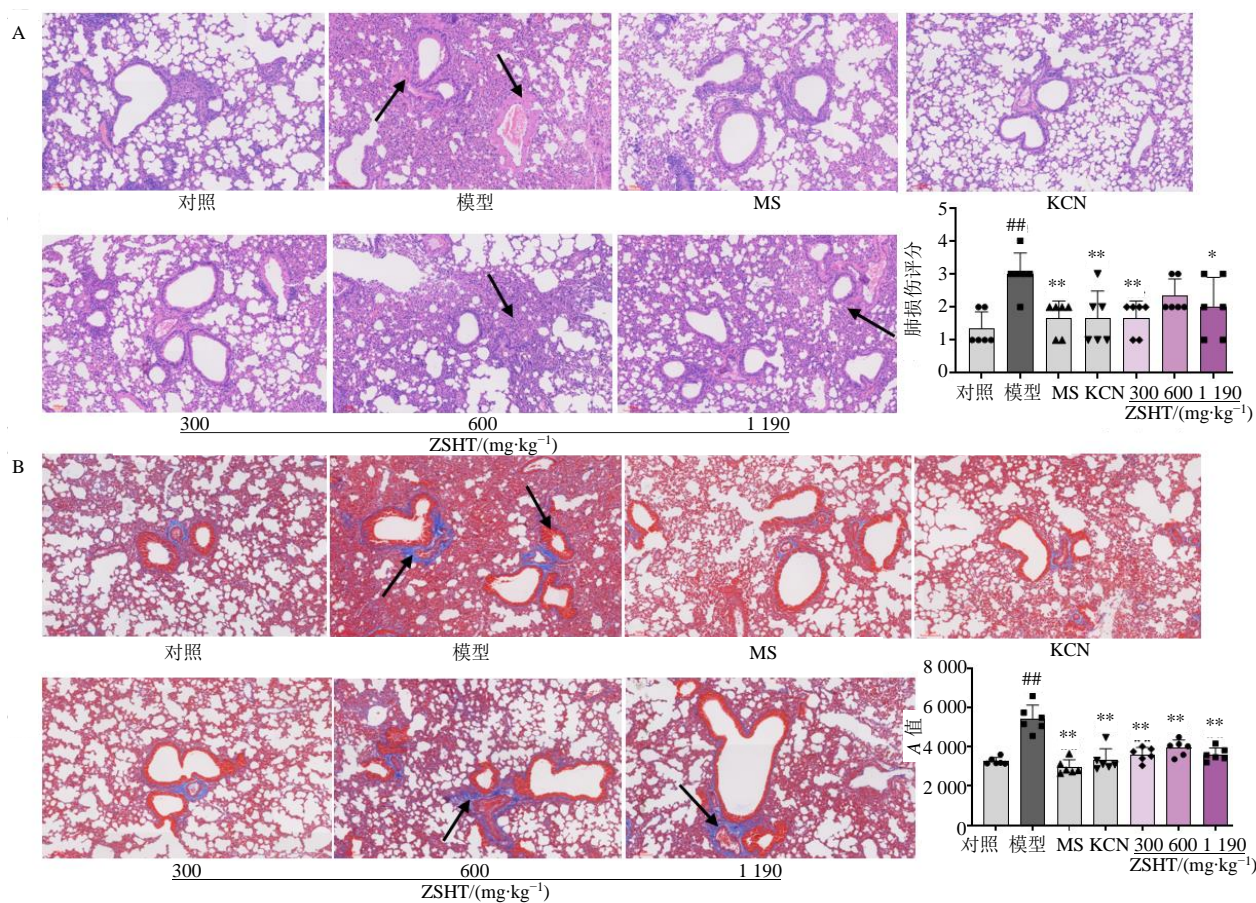
3.3 ZSHT 对哮喘模型小鼠肺组织氧化应激水平的影响

如图 3 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠肺组织中的 ROS、MMP (JC-1)、凋亡水平显著上升 ($P<0.01$); 与模型组比较, ZSHT 低剂量可显著降

低肺组织中的 ROS、MMP、凋亡水平 ($P<0.01$), 且 MS、KCN 与 ZSHT 低剂量治疗效果相当, 较 ZSHT 中、高剂量好。

3.4 ZSHT 对哮喘模型小鼠外周血免疫细胞水平的影响

对各组小鼠外周血中免疫细胞进行检测, 结果如图 4 所示, 与对照组比较, OVA 致敏后 Th1/Th2 比例发生失衡, Treg 细胞水平显著降低 ($P<0.01$), Th17 细胞水平升高; 与模型组比较, MS、KCN 治疗后 Th1/Th2 比例趋于平衡, Treg 细胞比例显著回调 ($P<0.01$), Th17 细胞水平呈降低趋势; ZSHT 低剂量对于改善 Th1/Th2 细胞失衡方面的效果与 KCN 相当, 随着给药剂量的升高, 改善效果发生下降, 并且低剂量对 Treg 细胞水平的回调效果要优于 MS 与 KCN, 对 Th17 细胞水平有一定下调作用, 以上结果提示 ZSHT 可能通过恢复 Th1/Th2 平衡发挥抗哮喘作用。



A-小鼠肺组织 HE 染色 ($\times 10$) 和肺损伤评分, 箭头表示炎症细胞浸润和肺泡壁增厚; B-小鼠肺组织 Masson 染色 ($\times 10$) 和胶原纤维沉积吸光度 (A) 值的定量结果, 箭头表示胶原纤维沉积。与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。
A-HE staining of mouse lung tissue ($\times 10$) and lung injury score, with arrows indicating inflammatory cell infiltration and alveolar wall thickening; B-Quantitative results of Masson staining ($\times 10$) and collagen fiber deposition absorbance (A) values in mouse lung tissue, with arrows indicating collagen fiber deposition. ^{##} $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图 2 ZSHT 对哮喘模型小鼠肺组织病理改变的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 2 Effects of ZSHT on pathological changes in lung tissues of asthma model mice ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

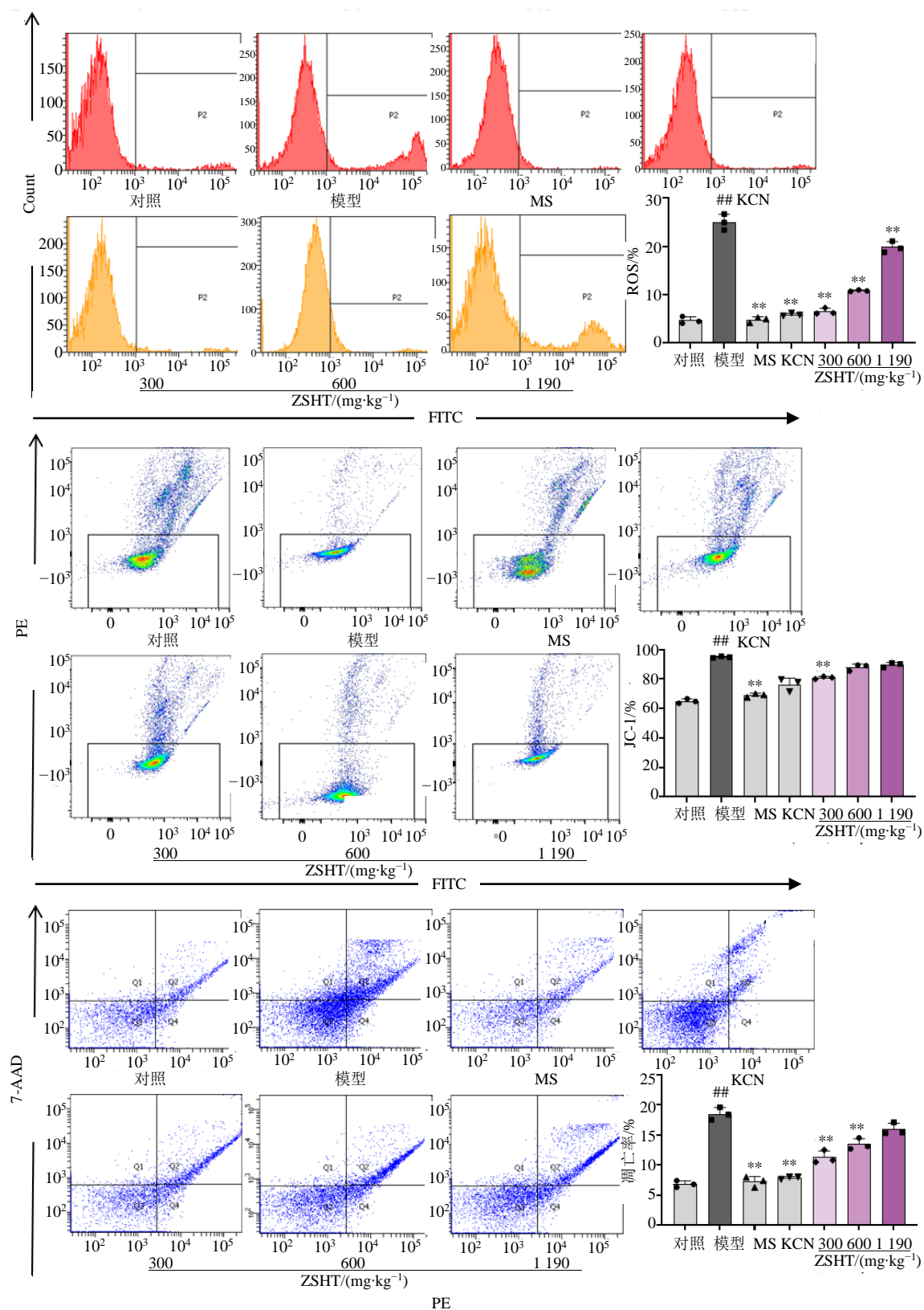
3.5 ZSHT 对哮喘模型小鼠血清中 Th1、Th2 型细胞因子水平的影响

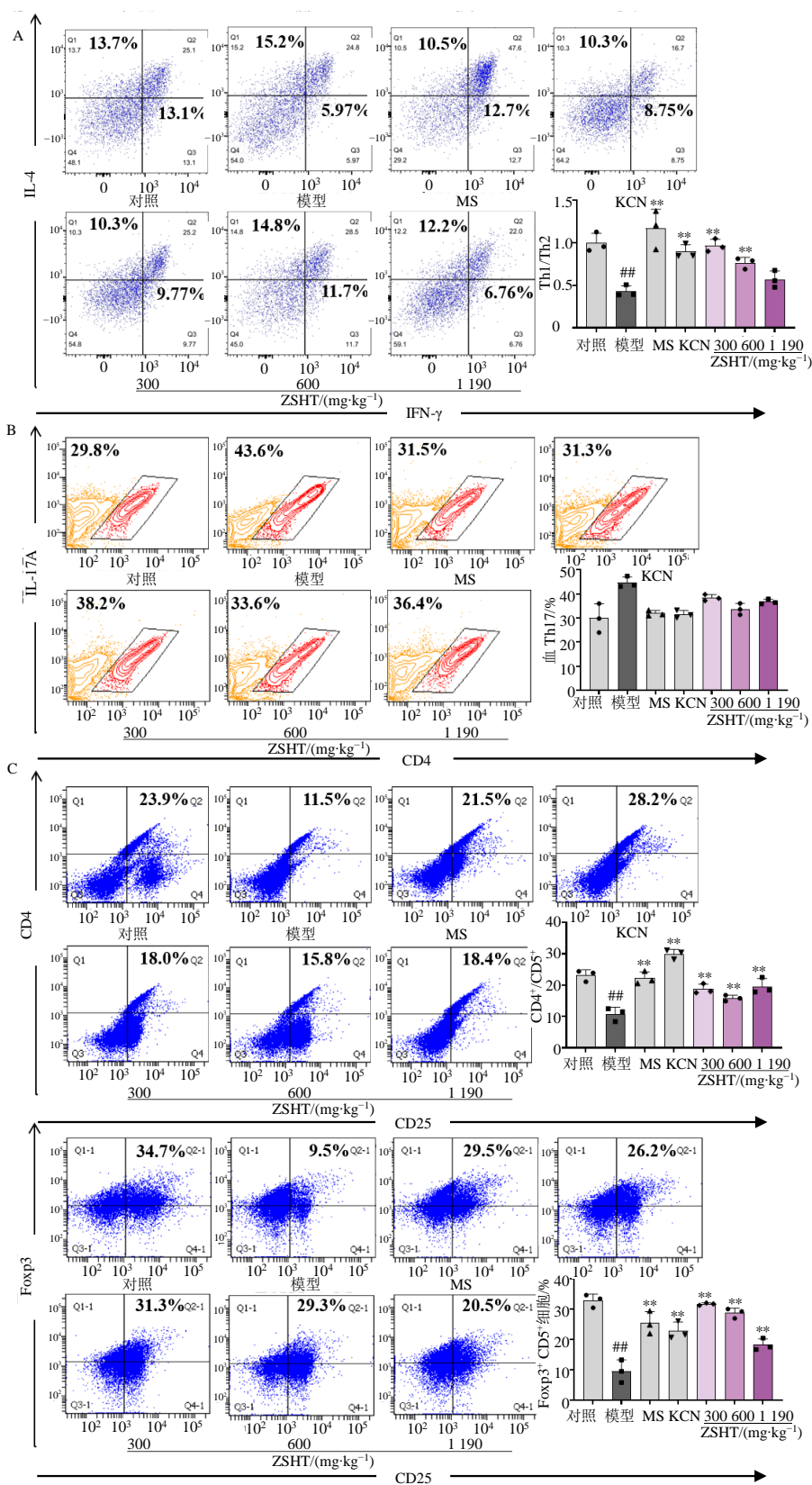
为进一步探究 ZSHT 对于 Th1/Th2 失衡的作用效果, 检测了 Th1 和 Th2 的细胞因子, 如图 5 所示, 与对照组比较, OVA 致敏后小鼠血清中 Th1 细胞分泌的 IFN- γ 水平明显降低 ($P < 0.05$), Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-5 水平明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), IL-13 水平呈升高趋势, IgE 作为 Th2 免疫反应的核心效应产物也明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 经 MS、KCN 治疗后 IFN- γ 水平显著上升 ($P < 0.01$), IL-13 水平下降, IL-4、IL-5、IgE 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), ZSHT 低剂量对 IgE 回调效果与 MS 相当, 对 IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-13 回调效果与 KCN 相当, IFN- γ 、IL-4、IgE 均差异显著 ($P < 0.01$); 随着给药剂量的升高,

对 IL-4、IgE、IL-13 的改善效果发生下降, 以上因子变化趋势与“3.4”项中检测的 Th1/Th2 免疫细胞比例变化结果一致。

3.6 ZSHT 低剂量干预后各组小鼠血清代谢组学样本分析

3.6.1 各组小鼠血清代谢物轮廓分析 在正离子源模式和负离子源模式下分别使用 PLS-DA 和 OPLS-DA 对各组小鼠的血清代谢物轮廓进行可视化判别分析与分类, 结果显示对照、模型、MS、KCN 以及 ZSHT 低剂量组 (图 6-A、F) 组内聚类良好, 且对照组与模型组 (图 6-B、G)、模型组与 ZSHT 低剂量组 (图 6-C、H) 分离明显, 提示各组间血清代谢物存在明显差异。进一步进行 200 次置换检验 (图 6-D、I), 结果显示 OPLS-DA 模型未出现过度拟合, 验证了该分析模型的可靠性与有效性。

图 3 ZSHT 对哮喘模型小鼠肺组织氧化应激水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 3 Effects of ZSHT on oxidative stress levels in lung tissues of asthma model mice ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

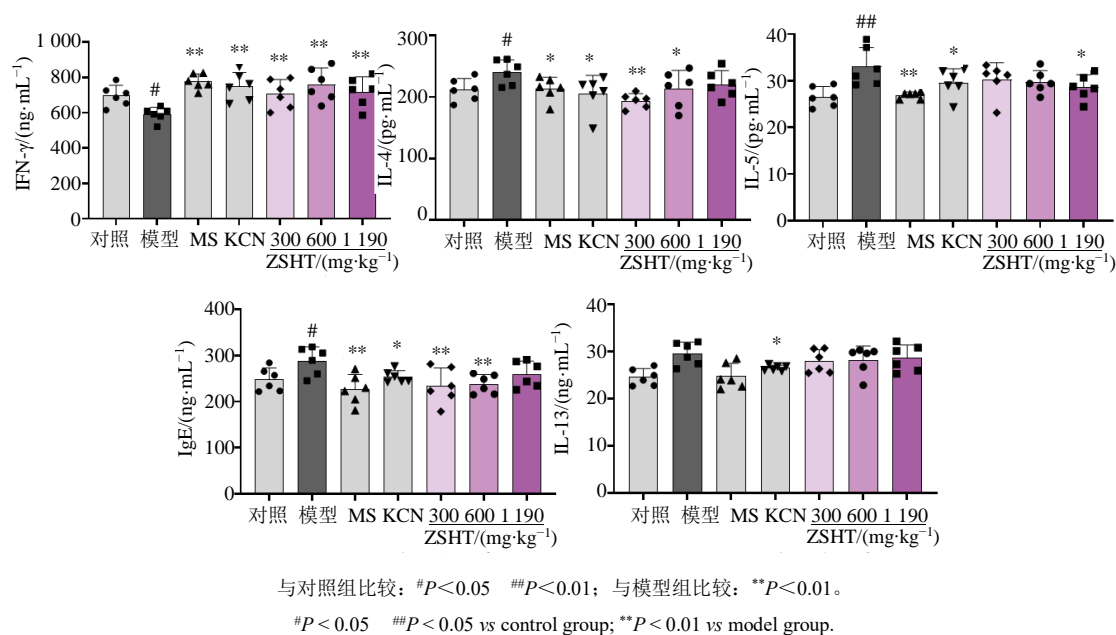


与对照组比较: $##P < 0.01$; 与模型组比较: $**P < 0.01$ 。

$##P < 0.05$ vs control group; $**P < 0.01$ vs model group.

图 4 ZSHT 对哮喘模型小鼠外周血免疫细胞水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 4 Effect of ZSHT on levels of immune cells in peripheral blood of asthma model mice ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

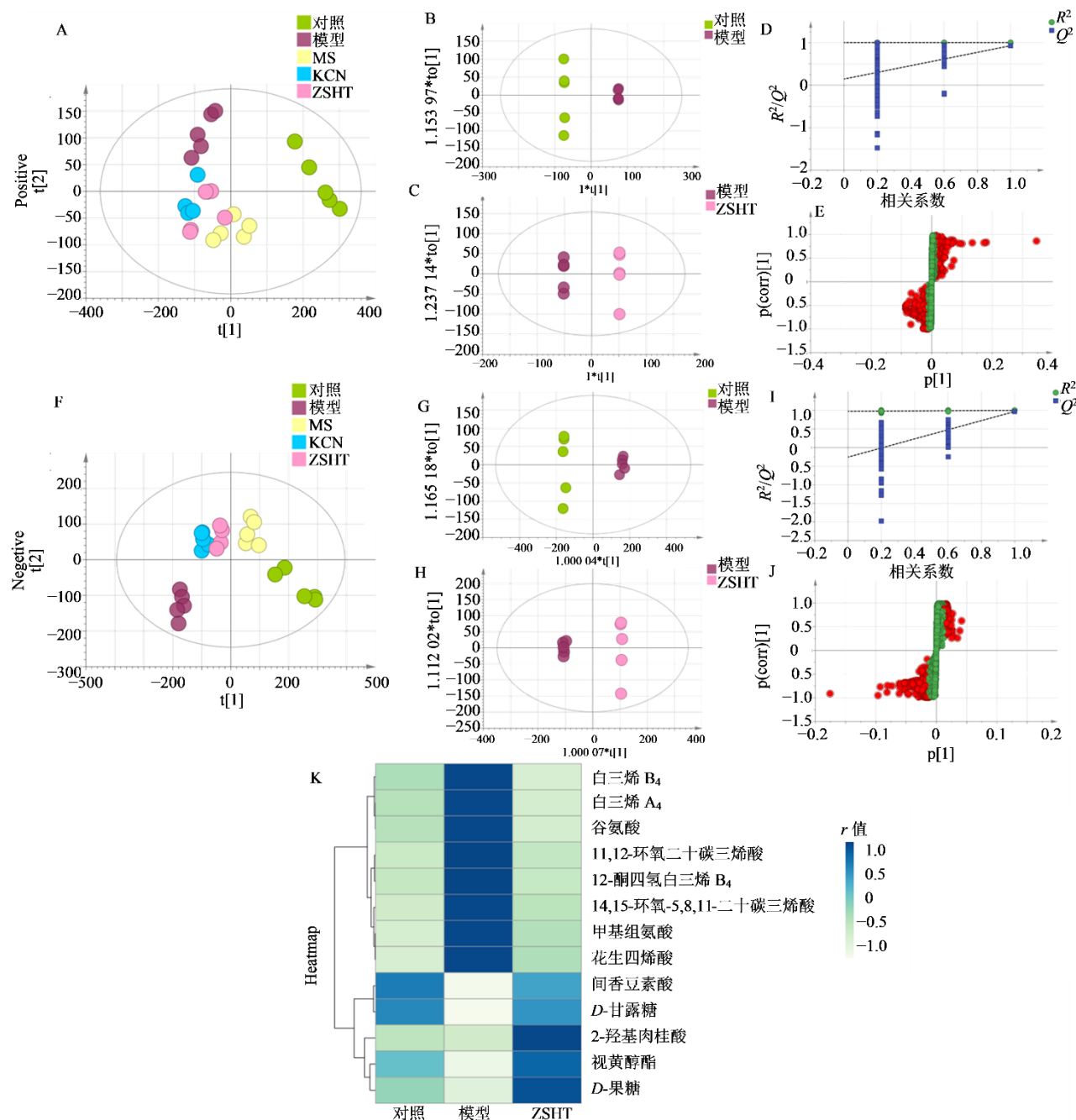
图 5 ZSHT 对哮喘模型小鼠血清中 Th1、Th2 型细胞因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)Fig. 5 Effect of ZSHT on levels of Th1 and Th2 cytokines in serum of asthma model mice ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

3.6.2 各组小鼠血清差异代谢物筛选 进一步基于 OPLS-DA 模型的 VIP>3, t 检验 $P < 0.05$ 进行差异代谢物筛选, 筛选出差异代谢物 62 个 (总离子流图见图 7), 其中具有显著性变化的差异代谢物 13 个, 热图 (图 6-K) 直观呈现了这些代谢物在对照、模型和 ZSHT 低剂量组中的相对含量变化。与对照组比较, 模型组视黄醇酯、*D*-果糖、间香豆素酸、*D*-甘露糖显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01), 甲基组氨酸、花生四烯酸、白三烯 A₄、11, 12-环氧二十三烯酸、14, 15-环氧-5, 8, 11-二十三烯、谷氨酸、白三烯 B₄、12-酮一四氢白三烯 B₄ 显著上升 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 经 ZSHT 低剂量给药治疗后可显著降低甲基组氨酸、花生四烯酸、白三烯 A₄、11, 12-环氧二十三烯酸、14, 15-环氧-5, 8, 11-二十三烯、谷氨酸、白三烯 B₄、12-酮一四氢白三烯 B₄ 水平 ($P < 0.01$), 升高 2-羟基肉桂酸、视黄醇酯、*D*-果糖、间香豆素酸、*D*-甘露糖水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 结果如表 1 所示。结果显示, ZSHT 低剂量可以改善 OVA 致敏小鼠的代谢紊乱, 且显著变化的 13 个差异代谢物可能在回调代谢紊乱过程起到重要作用。

3.6.3 各组小鼠血清差异代谢物代谢通路富集分析 对所富集到的差异代谢物代入 MetaboAnalyst 网站进行通路富集 (图 8-A), 根据路径影响分数 (impact) 结合 P 值, 结果显示排名前 5 的通路为

Arachidonic acid metabolism (花生四烯酸代谢, $P = 0.000\ 815$, Impact = 0.680 23)、Phenylalanine metabolism (苯丙氨酸代谢, $P = 0.000\ 538$, Impact = 0.261 9)、Histidine metabolism (组氨酸代谢, $P = 0.001\ 306$, Impact = 0.262 29)、Retinol metabolism (视黄醇代谢, $P = 0.001\ 77$, Impact = 0.402 06)、Galactose metabolism (半乳糖代谢, $P = 0.002\ 944$, Impact = 0.420 37)。

3.6.4 各组小鼠血清差异代谢网络与作用机制关联性分析 将“3.5”中检测的 5 种炎症因子与 13 个差异代谢物进行相关性分析, 根据 Pearson 系数和 P 值发现 IFN- γ 与多种差异代谢物相关性较高 ($P < 0.05$, 图 8-B), 相关性网络图 (图 8-C) 显示 5 种炎症因子与 12-酮四氢白三烯 B₄、花生四烯酸、间香豆素酸存在密切关联, degree 值相对较高, 且这 3 种差异代谢物属于花生四烯酸代谢与苯丙氨酸代谢通路, 提示炎症因子通过调控这 2 条关键代谢通路发挥作用。对筛选得到的 13 个标志性差异代谢物进行代谢网络图构建分析 (图 9), 结果显示, 这些差异代谢物主要参与花生四烯酸代谢通路与苯丙氨酸代谢通路, 且 ZSHT 可能通过调控细胞色素酶 (CYP)、脂氧酶 (LOX) 的活性及乙酰辅酶 A (Acetyl-CoA) 的代谢水平, 影响花生四烯酸、间香豆素酸等差异代谢物的生成与转化, 进而发挥其作用。



A、F-分别为正、负离子模式下的 PCA 得分图；B、G-分别为正、负离子模式下对照组与模型组的 OPLS-DA 得分图；C、H-分别为正、负离子模式下模型组与 ZSHT 低剂量组的 OPLS-DA 得分图；D、I-分别为正、负离子模式下 OPLS-DA 模型的置换检验图；E、J-分别为正、负离子模式下模型组和 ZSHT 低剂量组的 S-plot 图；K-对照、模型和 ZSHT 低剂量组的差异代谢物聚类热图分析。

A and F-PCA score plots for positive and negative ion modes respectively; B and G-represents the OPLS-DA scores of the control group and the model group in positive and negative ion modes, respectively; C and H-OPLS-DA score plots for the model group and ZSHT low-dose group in positive and negative ion modes, respectively; D and I-displacement test plots of OPLS-DA model in positive and negative ion modes respectively; E and J-S-plot of the model group and ZSHT low-dose group in positive and negative ion modes, respectively; K-cluster heatmap analysis of differential metabolites among control, model, and low-dose ZSHT groups.

图 6 ZSHT 低剂量干预后各组小鼠血清代谢组学样本分析 ($n=6$)

Fig. 6 Analysis of serum metabolomics samples of mice in each group after low-dose intervention of ZSHT ($n=6$)

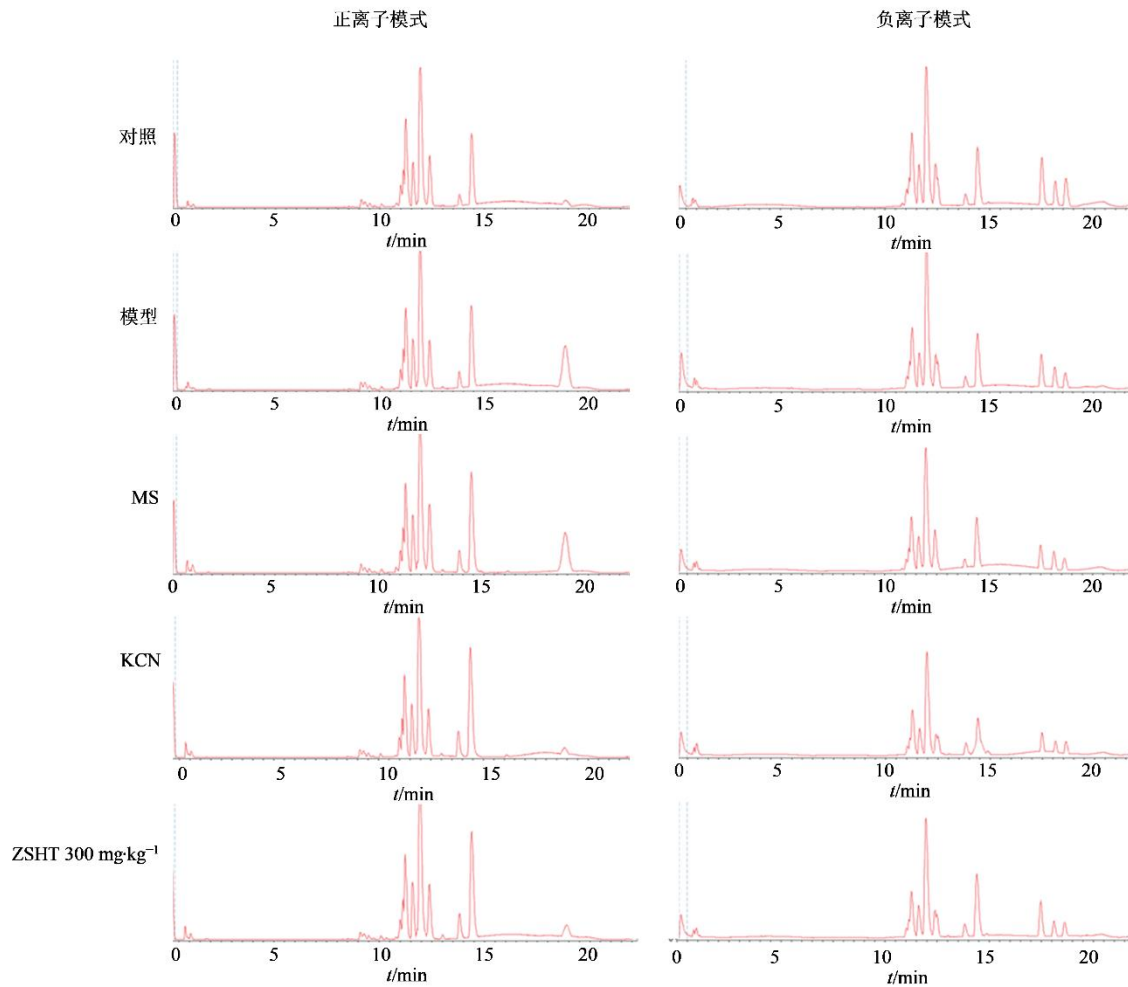


图 7 正、负离子模式下总离子流图

Fig. 7 Total ion chromatograms in positive and negative ion modes

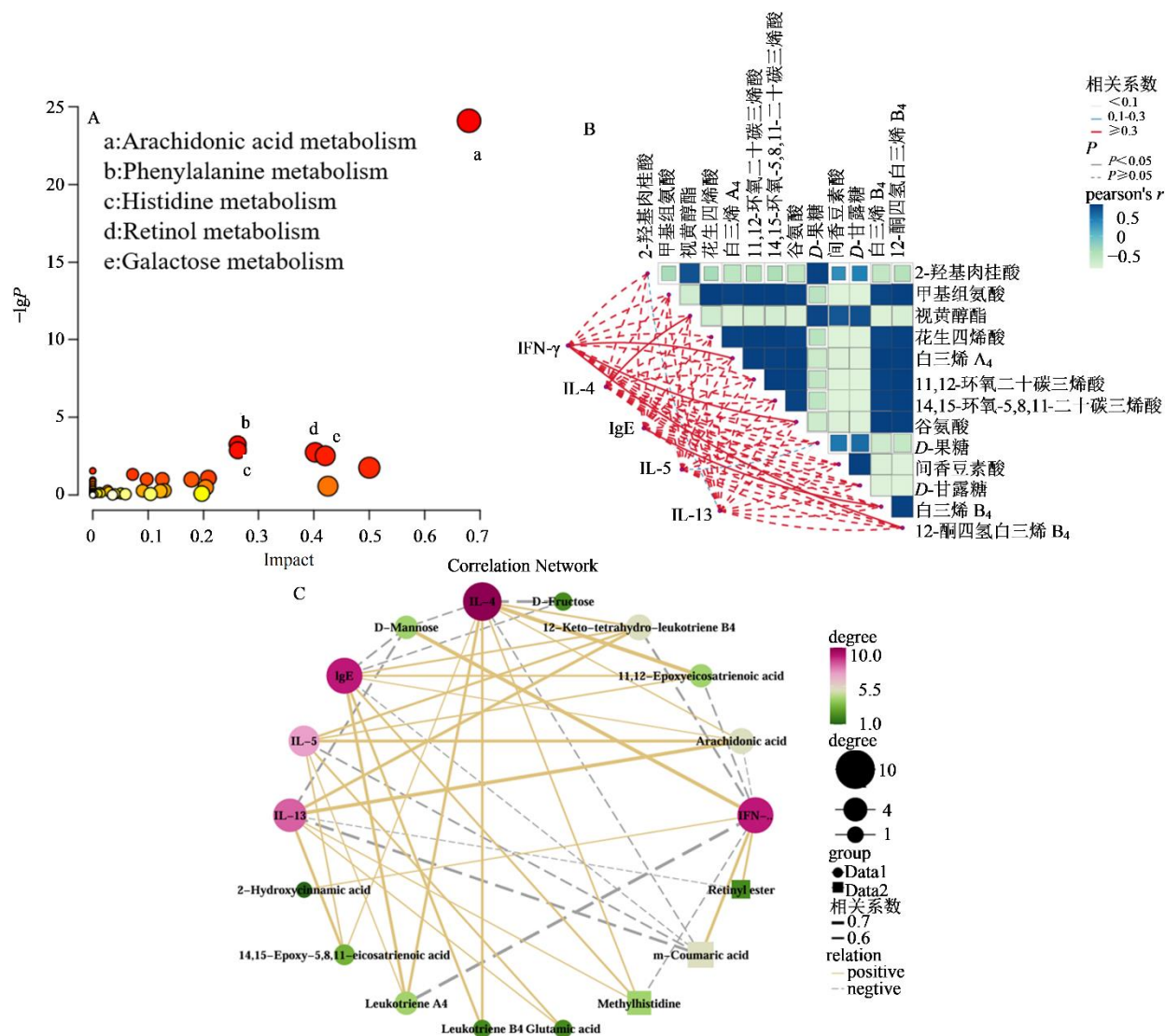
表 1 13 个差异代谢物信息表

Table 1 Information table of 13 differential metabolites

<i>t_R</i> /min	<i>m/z</i>	代谢物英文名称	代谢物中文名称	分子式	模型 vs 对照	ZSHT vs 模型
1.05	165.054 3	2-hydroxycinnamic acid	2-羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₃	↓	↑**
0.85	170.092 9	methylhistidine	甲基组氨酸	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	↑**	↓**
12.45	303.231 4	retinyl ester	视黄醇酯	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	↓*	↑**
13.05	305.246 6	arachidonic acid	花生四烯酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	↑**	↓**
12.85	319.225 8	leukotriene A ₄	白三烯 A ₄	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	↑**	↓**
12.65	343.224 3	11, 12-epoxyeicosatrienoic acid	11, 12-环氧二十碳三烯酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	↑**	↓**
12.25	362.267 9	14, 15-epoxy-5, 8, 11-eicosatrienoic acid	14, 15-环氧-5, 8, 11-二十碳三烯酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	↑**	↓**
1.00	128.035 2	glutamic acid	谷氨酸	C ₅ H ₉ NO ₄	↑*	↓**
1.20	201.037 9	<i>D</i> -fructose	<i>D</i> -果糖	C ₆ H ₁₂ O ₆	↓*	↑*
5.80	209.045 5	<i>m</i> -coumaric acid	间香豆素酸	C ₉ H ₈ O ₃	↓**	↑**
1.00	215.032 8	<i>D</i> -mannose	<i>D</i> -甘露糖	C ₆ H ₁₂ O ₆	↓**	↑**
11.60	317.211 7	leukotriene B ₄	白三烯 B ₄	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	↑*	↓**
12.40	319.227 7	12-keto-tetrahydro-leukotriene B ₄	12-酮四氢白三烯 B ₄	C ₂₀ H ₃₄ O ₄	↑**	↓**

↑ -上调; ↓ -下调; **P*<0.05 ***P*<0.01。

↑ -up regulated; ↓ -down regulated; **P*<0.05 ***P*<0.01.



A-所有差异代谢物的通路富集分析；B、C-5 种炎症因子与 13 个差异代谢物之间的相关性网络分析。

A-channel enrichment analysis of all differential metabolites; B and C-Correlation network analysis between 5 inflammatory factors and 13 differential metabolites.

图 8 差异代谢物通路富集分析以及 5 种炎症因子相关性分析

Fig. 8 Enrichment analysis of differential metabolite pathways and correlation analysis with five inflammatory factors

4 讨论

哮喘是一种以气道慢性炎症、气道高反应性和气道重塑为主要特征的异质性疾病，核心病机为“痰浊阻肺、肺气失宣、肺失敛降”，其发病机制涉及免疫失衡、氧化应激紊乱及代谢网络异常等多个方面。近年来，中药复方的多途径、多靶点治疗在哮喘的治疗领域中初见成效，众多中药复方在抑制哮喘急性期及缓解期的气道炎症、气道重塑方面疗效肯定^[12-13]。ZSHT 是中医临床用于“咳嗽、痰多、气喘”类病症的经典复方，其核心功效为宣肺化痰、敛肺止咳、清热润燥，在传统应用中常用于缓解哮喘急性发作期的咳喘、痰多症状，以及慢性持续期

的气道不适，其组方恰好针对哮喘的核心病机：方中桔梗宣肺、半夏化痰、石膏清热，兼顾罂粟壳敛肺止咳，知母、麦冬润燥生津，可多维度改善哮喘的“痰、咳、喘、燥”核心症状。本研究结果显示，ZSHT 低剂量表现出最优药效，可有效抑制气道高反应性，改善潮气量，减少咳喘次数，延长咳喘潜伏期，改善肺部炎症以及胶原纤维沉积现象。

Th1/Th2 失衡是哮喘发病机制中的重要环节，过敏性哮喘是一种 Th2 细胞介导的过敏原免疫性疾病，常伴有 IgE 水平升高^[14]，当过敏原被树突细胞处理并呈递给 Th 时会产生促炎细胞因子，包括 IL-4、IL-5 和 IL-13^[15-16]。Th1 所产生的细胞因子 IFN- γ

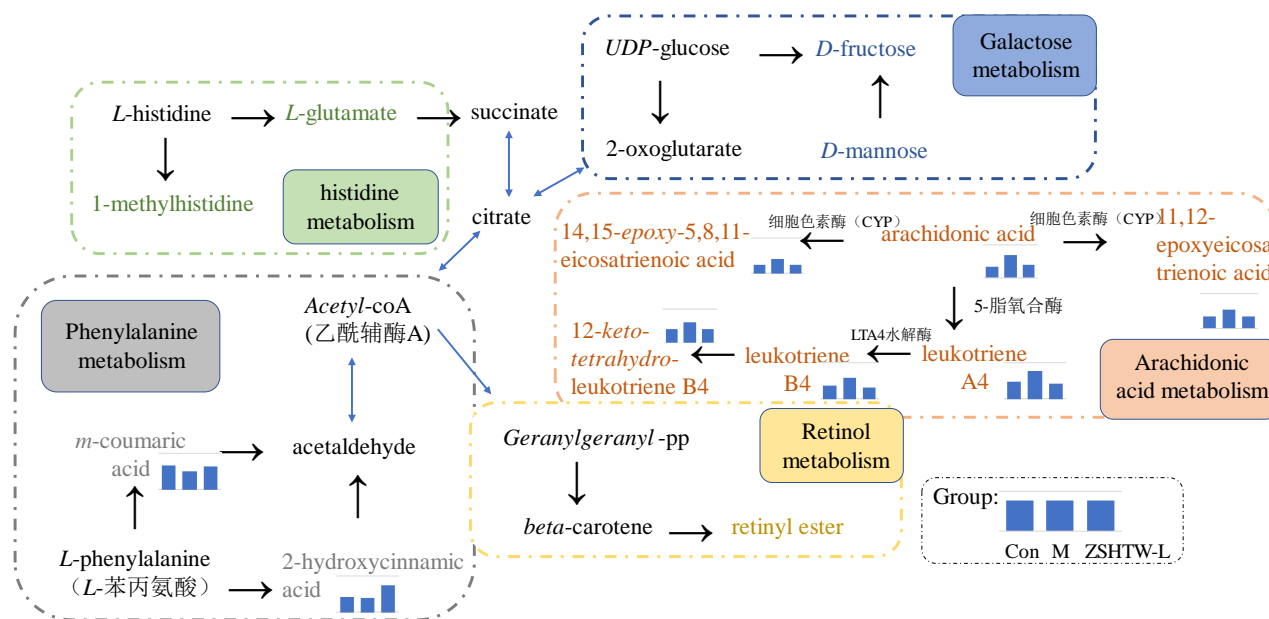


图 9 差异代谢物代谢网络图分析

Fig. 9 Analysis of metabolic network diagram of differential metabolites

具有抑制 Th2 细胞的功效,并且 IFN- γ 能够抑制 IL-4 活性,IL-4 活性得到抑制后,能够抑制患者体内的 IgE,从而使其水平降低,阻断哮喘早期发病过程^[17]。调节 Th1/Th2 细胞因子可以减轻哮喘引起的炎症和气道重塑,因此哮喘的一种有效治疗方法可能是改善 Th1 免疫反应,同时抑制 Th2/Th17 免疫反应以恢复 Th1/Th2 平衡^[18]。本研究中,OVA 致敏后血清中的 IFN- γ 含量明显降低,IgE、IL-4、IL-5、IL-13 含量明显升高,这与目前相关研究结果一致,而经 ZSHT 干预后明显回调,且 ZSHT 低剂量效果最佳,提示 ZSHT 可通过调节 Th1/Th2 免疫平衡、降低炎症因子,减轻气道炎症与重塑来发挥治疗作用。

为了进一步研究 ZSHT 抗哮喘作用机制,本实验对 ZSHT 低剂量进行血清代谢组学研究,筛选出 13 个标志性差异代谢物,通路富集分析以及相关性网络分析均显示差异代谢物主要与花生四烯酸代谢和苯丙氨酸代谢有关。在花生四烯酸代谢过程中,尤其是花生四烯酸类花生酸前体包括前列腺素(PGs)、血栓素(TXs)和白三烯,分别通过细胞色素 P450 酶(CYP)、环氧酶(COX)和 LOX 途径释放炎症介质^[19]。CYP450 酶作为花生四烯酸代谢主要途径之一,在调节炎症方面发挥着重要的作用,其中氧二十碳三烯酸(EETs)抗炎作用明显,

在各个系统具有保护作用。白三烯具有抑制支气管平滑肌扩张和促进肺部炎症的功能,是花生四烯酸的代谢产物,主要包括白三烯 A₄、B₄、C₄、D₄ 和 E₄,花生四烯酸在 5-脂氧合酶的作用下产生白三烯 A₄,白三烯 B₄ 由白三烯 A₄ 水解酶产生^[20]。经造模后,小鼠血清中氧二十碳三烯酸类与白三烯类炎症介质水平明显升高,具体包括 14,15-环氧-5,8,11-二十碳三烯酸、11,12-环氧二十碳三烯酸,以及白三烯 A₄、白三烯 B₄、12-酮-四氢白三烯 B₄。给予 ZSHT 干预后,其可通过调控 CYP 途径与 LOX 途径,抑制上述炎症介质的生成进而发挥抗炎作用。有研究表明,苯丙氨酸的代谢影响免疫细胞功能^[21],2-羟基肉桂酸是一种邻香豆酸,具有抗氧化和抗菌等生物活性^[22]。在本研究中,与苯丙氨酸代谢有关的 2 种代谢物 2-羟基肉桂酸、间香豆素酸在模型组中明显下降,而经给药后都有所回调。乙酰辅酶 A 是生物体能源物质代谢过程中产生的一种重要的中间代谢产物,在体内能源物质代谢中是一个枢纽性的物质^[23]。乙酰辅酶 A 作为代谢网络图中关键节点分子,可将苯丙氨酸代谢、组氨酸代谢、视黄醇代谢、半乳糖代谢 4 个代谢通路联系起来。对 5 种炎症因子与 13 个差异代谢物进行相关性分析,结果显示,作为 Th1 细胞的标志性炎症因子 IFN- γ 与多种差异代谢物相关性较高。综上,ZSHT 通过调节 Th1/Th2

免疫平衡、降低炎症因子，影响花生四烯酸、间香豆素酸等关键差异代谢物的生成与转化，进而通过调控与炎症密切相关的核心通路，发挥免疫调节作用来改善哮喘症状。

本研究结果显示阳性药 MS 对哮喘小鼠治疗效果最好，ZSHT 低剂量与阳性药 KCN 效果相当。MS 通过精准作用于病因靶点（白三烯受体），能够迅速发挥疗效；而传统中药则侧重于温和调节气道黏膜免疫平衡及相关代谢通路，进行整体干预。从物质基础来看，ZSHT 的药效优势源于多味药材中活性成分的协同作用：桔梗富含桔梗皂苷，能发挥抗炎与免疫调节功效；川贝母、苦杏仁中的生物碱与苷类成分是镇咳平喘的核心物质；石膏主含硫酸钙，可针对性清热泻火；知母、麦冬、天冬等滋阴药材中的多糖与皂苷类成分，参与免疫功能调节及氧化应激平衡调控；制大黄中的蒽醌类成分兼具抗炎与抗氧化活性，各成分协同作用，共同构成该复方发挥最优药效的物质基础。因此，尽管 ZSHT 的起效速度不及 MS，但在给药过程中可观察到，从第 4 天起，ZSHT 低剂量组小鼠的活力较 MS 组有明显提升，当 ZSHT 给药剂量增至中、高剂量时，其治疗效果未随剂量增加而提升，反而较之于低剂量组有所减弱，这可能是因为 ZSHT 里含有制马兜铃、制半夏等，虽经炮制之后毒性降低，但是当用药量加大时，可能引起免疫细胞过度活化间接引起代谢紊乱，致使药效降低，后续将对其进行具体探究。

ZSHT 对哮喘有积极治疗作用，其中 ZSHT 低剂量即临床等效剂量效果最好，ZSHT 可以通过调节 Th1/Th2 免疫平衡、降低炎症因子，减轻气道炎症与重塑发挥药效，回调部分差异代谢物水平，调控花生四烯酸等与炎症相关的核心通路改善哮喘症状。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘温丽, 史艳平, 张金虎. 支气管哮喘的中医研究进展 [J]. 陕西中医, 2018, 39(6): 812-814.
Liu W L, Shi Y P, Zhang J H. Research progress of bronchial asthma in traditional Chinese medicine [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2018, 39(6): 812-814.
- [2] 中国中西医结合学会呼吸病专业委员会. 支气管哮喘中西医结合诊疗中国专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(1): 12-20.
- [3] Huang K W, Yang T, Xu J Y, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: A national cross-sectional study [J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418.
- [4] 高建苑, 黄晨, 吴利平, 等. 止嗽化痰颗粒治疗咳嗽疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2004, 13(6): 362-363.
Gao J Y, Huang C, Wu L P, et al. Observation on therapeutic effect of Zhisou Huatan Granule on cough [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2004, 13(6): 362-363.
- [5] 缪也夫, 刘俊怡. 止嗽化痰冲剂的临床研究 [J]. 中药新药与临床药理, 1995, 6(3): 3-6.
Miao Y F, Liu J Y. A clinical study on Zhisou Huatan Granules [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 1995, 6(3): 3-6.
- [6] 杨竞, 肖红, 胡晓鹰. 止嗽化痰丸药理学研究 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(3): 194-195.
Yang J, Xiao H, Hu X Y. The pharmacology research on Zhisou-Huatan Tablet [J]. LiShiZhen Med Mater Med Res, 2000, 11(3): 194-195.
- [7] 林妍妍, 胡绍丰, 郭永彬, 等. 孟鲁司特联合噻托溴铵对支气管哮喘缓解期患者疗效、FeNO 及血清 25(OH)D3 水平的影响 [J]. 临床误诊误治, 2025, 38(7): 38-43.
Lin Y Y, Hu S F, Guo Y B, et al. Effect of montelukast combined with tiotropium bromide on efficacy, FeNO and serum 25(OH)D3 in patients with bronchial asthma in remission stage [J]. Clin Misdiagnosis Mistherapy, 2025, 38(7): 38-43.
- [8] 郑陈亮. 布地奈德联合孟鲁司特钠治疗小儿哮喘的临床效果及安全性 [J]. 临床合理用药, 2025, 18(27): 127-130.
Zheng C L. Clinical efficacy and safety of budesonide combined with montelukast sodium in the treatment of pediatric asthma [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2025, 18(27): 127-130.
- [9] 邓戈宇, 王宇, 卢芳, 等. 基于血清代谢组学的白鲜皮酒炙增效抗银屑病作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(17): 6252-6263.
Deng G Y, Wang Y, Lu F, et al. Mechanism of enhanced efficacy of wine-processed *Dictamnii Cortex* against psoriasis based on serum metabolomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(17): 6252-6263.
- [10] 杨珊伊, 陈鸿炜, 周海琳, 等. 基于超高效液相色谱-串联高分辨质谱的血清代谢组学用于探索区分结直肠癌

- 腺瘤和结直肠癌的生物标志物 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(2): 173-180.
- Yang S Y, Chen H W, Zhou H L, et al. Exploration on biomarkers for discrimination of colorectal adenoma and cancer by UHPLC-HRMS-based serum metabolomics [J]. J Instrum Anal, 2023, 42(2): 173-180.
- [11] 张文强, 王林仪, 杨威, 等. 哮喘动物模型研究进展 [J]. 今日药学, 2025, 35(6): 474-480.
- Zhang W Q, Wang L Y, Yang W, et al. Research progress on animal models of asthma [J]. Pharm Today, 2025, 35(6): 474-480.
- [12] 蒋朱秀, 李敏静, 郑小伟, 等. 加味金匱肾气丸通过 Notch 信号通路对肾阳虚哮喘大鼠 Th1/Th2 免疫失衡的影响 [J]. 新中医, 2025, 57(6): 170-175.
- Jiang Z X, Li M J, Zheng X W, et al. Effect of modified Jingui Shenqi Pills on Th1/Th2 immune imbalance in asthma rats with kidney Yang deficiency through Notch signaling pathway [J]. New Chin Med, 2025, 57(6): 170-175.
- [13] 蒋朱秀, 郑小伟, 江劲, 等. 加味金匱肾气丸对哮喘大鼠气道炎症的缓解作用及其机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(8): 932-935.
- Jiang Z X, Zheng X W, Jiang J, et al. Research of modified Jinkui Shenqi Pills on eosinophils and chemokine of asthmatic rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2015, 32(8): 932-935.
- [14] Ahmadi M, Rahbarghazi R, Aslani M R, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells and their conditioned media could potentially ameliorate ovalbumin-induced asthmatic changes [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 28-40.
- [15] Chung K F, Dixey P, Abubakar-Waziri H, et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(10): 1141-1155.
- [16] 倪文昌, 艾奎, 王丽艳. 黄连素调节 Th1/Th2 细胞因子失衡减轻大鼠过敏性哮喘 [J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(2): 454-460.
- Ni W C, Ai K, Wang L Y. Berberine modulates Th1/Th2 cytokine imbalance to alleviate allergic asthma in rats [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2025, 42(2): 454-460.
- [17] 曹华, 屠强. 支气管哮喘患者血清 IL-4、IL-10、IL-17 和 IFN- γ 水平测定及其临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1506-1508.
- Cao H, Tu Q. Measurement of serum levels of IL-4, IL-10, IL-17, and IFN - γ in patients with bronchial asthma and their clinical significance [J]. Int J Lab Med, 2018, 39(12): 1506-1508.
- [18] Anatriello E, Cunha M, Nogueira J, et al. Oral feeding of Lactobacillus bulgaricus N45.10 inhibits the lung inflammation and airway remodeling in murine allergic asthma: Relevance to the Th1/Th2 cytokines and STAT6/T-bet [J]. Cell Immunol, 2019, 341: 103928.
- [19] 梁军, 王舒, 苑宏宇, 等. 麻黄多糖对 PM2.5 联合卵白蛋白诱导哮喘小鼠血清代谢组学的研究 [J]. 中医药学报, 2023, 51(4): 44-49.
- Liang J, Wang S, Yuan H Y, et al. Study on serum metabonomics of Ephedra polysaccharide in asthmatic mice induced by PM2.5 combined with ovalbumin [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2023, 51(4): 44-49.
- [20] Fang W, Li C H, Wu Q Q, et al. Metabolic profiling of chronic obstructive pulmonary disease model rats and the interventional effects of HuaTanJiangQi decoction using UHPLC-Q-TOF/MSE [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 180: 113078.
- [21] 程思益, 黄贵锐, 张诗瑜, 等. 基于血清代谢组学分析哮喘宁治疗心理应激哮喘的作用机制 [J]. 中医药导报, 2025, 31(2): 1-6, 29.
- Cheng S Y, Huang G R, Zhang S Y, et al. Effects of xiaochuanning (哮喘宁) on the mechanism of action in treating psychological stress-related asthma based on serum metabolomics analysis [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 31(2): 1-6, 29.
- [22] 王晴雯. 基于咽部菌群组学和代谢组学研究儿童过敏性紫癜发病的机制 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- Wang Q W. Study on the pathogenesis of allergic purpura in children based on pharyngeal microbiota and metabolomics [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2023.
- [23] 杨艳, 吴广枫. 高效液相色谱-串联质谱法测定葡萄果实中的乙酰辅酶 A [J]. 色谱, 2013(1): 33-37.
- Yang Y, Wu G F. Determination of acetyl coenzyme A in grape berries by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. chromatog, 2013(1): 33-37.