

## 红景天苷通过 NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1 信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑的实验研究

郑明显<sup>1</sup>, 金哲悟<sup>3</sup>, 朴红梅<sup>2</sup>, 齐 鹏<sup>2</sup>, 门继光<sup>3</sup>, 延光海<sup>3\*</sup>

1. 延边大学中医学院, 吉林 延吉 133002

2. 延边大学附属医院 呼吸内科, 吉林 延吉 133000

3. 延边大学医学院 解剖学教研室, 吉林 延吉 133002

**摘 要:** **目的** 探讨红景天苷对支气管哮喘小鼠气道重塑及核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 信号通路的影响。**方法** 40 只清洁级雌性 BABL/c 小鼠, 随机分为 4 组, 每组 10 只, 分别为对照组、模型组、红景天苷低剂量组、红景天苷高剂量组。以卵蛋白 (OVA) 致敏、激发制备小鼠哮喘模型, 在末次激发 24 h 后取小鼠左肺组织行苏木精-伊红 (HE) 染色、PAS 染色、Masson 染色; 取右肺组织分别用酶联免疫吸附法 (ELISA)、RT-PCR 和 Western blotting 检测支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中白细胞介素 (IL)-4、IL-5、IL-13 水平以及 TGF- $\beta$ 1 mRNA、蛋白和 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达。**结果** 模型组与对照组比较, 小鼠 BALF 中炎症细胞计数、IL-4、IL-5、IL-13 水平增高; 肺组织 TGF- $\beta$ 1 mRNA、蛋白和 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达水平均显著升高 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。红景天苷组与模型组比较, 小鼠 BALF 中炎症细胞计数、IL-4、IL-5、IL-13 水平, TGF- $\beta$ 1 mRNA、蛋白和 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达水平均显著降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 不同剂量红景天苷组间上述各指标间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 红景天苷可抑制哮喘小鼠气道重塑的发生, 其部分机制可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1 信号通路而实现的。

**关键词:** 红景天苷; 哮喘; 气道重塑; 核因子- $\kappa$ B; 转化生长因子- $\beta$ 1

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)17-2511-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.17.016

## Inhibition of salidroside on airway remodeling in asthmatic mice by modulating NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1 signaling pathway

ZHENG Ming-yu<sup>1</sup>, JIN Zhe-wu<sup>3</sup>, PIAO Hong-mei<sup>2</sup>, QI Peng<sup>2</sup>, MEN Ji-guang<sup>3</sup>, YAN Guang-hai<sup>3</sup>

1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China

2. Department of Respiratory Medicine, Yanbian University, Yanji 133000, China

3. Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Yanbian University, Yanji 133002, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of salidroside on airway remodeling and NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1 signal transduction pathway in asthmatic mice. **Methods** Forty female BALB/c mice of clean grade were randomly divided into four groups ( $n = 10$ ), such as control, egg protein (OVA) asthma, low-, and high-dose salidroside groups. OVA was used to establish the asthmatic mice model, and the left lung tissues of all mice were treated by HE, PAS, and Masson trichrome staining after the last excitation in 24 h. The right lung tissues were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) to observe the expression levels of IL-4, IL-5, and IL-13 in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), by RT-PCR to investigate the expression level of TGF- $\beta$ 1 mRNA, and by Western blotting to detect the expression levels of TGF- $\beta$ 1 and NF- $\kappa$ B p65 proteins. **Results** Compared with the control group, the inflammatory cell counts and the expression levels of IL-4, IL-5, and IL-13 in asthmatic model group were increased. The expression levels of TGF- $\beta$ 1 mRNA and NF- $\kappa$ B protein from lung tissues were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ). Compared with the asthma model group, the inflammatory cell counts, the expression levels of IL-4, IL-5, IL-13 in BALF, TGF- $\beta$ 1 mRNA, and NF- $\kappa$ B of p65 protein were significantly decreased in the salidroside intervention groups, with significant differences ( $P < 0.01$ ). But for indexes mentioned above, there were no statistical significances between the two different treatment groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Salidroside might inhibit the development of airway remodeling in asthmatic mice, and the mechanism might be partly achieved through the inhibition of NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1 signal transduction pathway.

**Key words:** salidroside; asthma; airway remodeling; NF- $\kappa$ B p65; TGF- $\beta$ 1

收稿日期: 2014-05-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81260665); 吉林省科技厅中青年科技创新领军人才及创新团队项目 (20140519013JH); 吉林省教育厅重点项目 (吉教科合字 2013 第 2 号)

作者简介: 郑明显 (1974—), 硕士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事儿科哮喘的研究工作。E-mail: myzheng@ybu.edu.cn

\*通信作者 延光海 (1975—), 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事过敏性疾病的研究工作。Tel: 13943390879 E-mail: ghyhan@ybu.edu.cn

气道重塑是支气管哮喘的重要特征之一,气道重塑不仅导致不可逆性的气流阻塞而增加气道阻力、加重气道高反应性,而且导致严重的肺功能低下。病理表现为细胞外基质沉积、气道平滑肌增厚、上皮纤维化、肌成纤维细胞增生、炎症细胞浸润、杯状细胞增生等<sup>[1]</sup>。红景天为藏族习用药材,其药理作用包括抗心肌缺血、延缓衰老、抗辐射、抗肿瘤血管新生、抗肝纤维、抗炎、抗氧化等<sup>[2-4]</sup>。另外,有研究报道红景天苷在脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞中通过核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路下调炎症细胞因子的表达,而且通过转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)信号通路抑制高糖所诱导的系膜细胞的增殖<sup>[4-5]</sup>。本研究通过观察红景天苷ig给药后小鼠肺泡灌洗液(BALF)和肺组织中各种炎性因子的变化,探讨红景天苷抑制气道炎症的选择性及对气道重塑的抑制作用。

## 1 材料

### 1.1 动物

雌性BALB/c小鼠40只,体质量(18±5)g,由延边大学医学部实验动物中心提供,合格证号SCXK(吉)2011-0007。本研究得到延边大学医学院伦理委员会批准,在整个实验中遵守《实验动物管理条例》,做到减轻大鼠痛苦,增加其舒适度。

### 1.2 药品与试剂

红景天苷(批号10339-51-9,质量分数≥98.0%)购自上海永叶生物技术有限公司;卵清蛋白(OVA)、氢氧化铝粉及白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13的ELISA检测试剂盒均购自美国Sigma公司。TGF- $\beta$ 1、NF- $\kappa$ B p65抗体为美国Santa Cruz公司产品。

### 1.3 仪器

U219 欧姆龙雾化吸入器(大连医疗器械厂),RT-2100C 酶联免疫检测仪、CO<sub>2</sub>培养箱(美国),E—C Apparatus Corporation 电泳仪及电泳槽(美国),Western blotting 转膜仪(美国Bio Rad公司),核酸/蛋白质含量测定仪(美国Bio Rad公司),TGL-16G 高速冷冻离心机(上海金鹏分析仪器有限公司),RF-540 型荧光分光光度计(日本岛津公司)。

## 2 方法

### 2.1 动物分组及模型制备<sup>[6]</sup>

小鼠按随机数字表法随机分为4组,即对照组、模型组、红景天苷低剂量组、红景天苷高剂量组,每组10只。对照组:小鼠在致敏阶段ip给予生理盐水1 mL,激发阶段给予生理盐水雾化吸入;模型组:小鼠分别于第1、14天ip 1 mL致敏液(OVA 10

μg+氢氧化铝1 mg),从第21天开始为激发阶段,将小鼠置于雾化吸入箱中,通过雾化器雾化吸入25 g/L OVA溶液5 mL,每次30 min,每周雾化3次,连续8周;红景天苷低、高剂量组:以模型组同样方法用OVA进行致敏和激发小鼠,在每次雾化激发哮喘前1 h分别ig给予红景天苷50、100 mg/kg。末次激发24 h后处死小鼠,剪开颈部皮肤,并于气管正中处剪一小口,插入气管套管。以磷酸盐缓冲液4 mL行支气管肺泡灌洗,来回冲洗3次,收集BALF。混匀BALF,取其中50 μL加入等量的白细胞计数液,用细胞计数板计数炎症细胞。余液4℃、3 000 r/min离心10 min,取上清液,-80℃低温保存,待测细胞因子。沉淀涂片,高倍镜下进行嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及淋巴细胞分类。取右肺下叶,放入液氮中速冻,-80℃保存。

### 2.2 BALF中细胞因子IL-4、IL-5、IL-13的检测

采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,具体操作按试剂盒说明书进行。

### 2.3 组织学检查

肺组织经甲醛固定后,常规脱水包埋,并进行苏木精-伊红(HE)染色、PAS染色、Masson染色。每只小鼠随机选3张肺组织切片,每张切片以单盲法随机选取横断面较圆、直径100 μm的细支气管5支光镜下观察。

### 2.4 RT-PCR法检测肺组织TGF- $\beta$ 1 mRNA表达

以Trizol法提取各组肺组织总RNA,按逆转录试剂盒操作说明将RNA逆转录为cDNA,再依照PCR试剂盒进行PCR扩增。TGF- $\beta$ 1:上游引物5'-GGAGCCCGAAGCGGACTA-3',下游引物5'-GCGTTGTTGCGGTCCAC-3',产物长度279 bp; $\beta$ -actin为内参照,上游引物5'-CAGAAGGACTCCTACGTG-3',下游引物5'-GCTCGTCACGATCTTCATG-3',产物长度440 bp。TGF- $\beta$ 1的RT-PCR反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸60 s,反应35个循环后,再72℃延伸10 min。 $\beta$ -actin的RT-PCR反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,59℃退火30 s,72℃延伸60 s,反应35个循环后,再72℃延伸10 min。将产物在2%琼脂糖凝胶电泳(80 V,30 min),在紫外灯下检测并照相。应用Scion Image软件对电泳条带进行光密度扫描,以面积×密度表示条带的丰度,以此作为mRNA表达的强度。

## 2.5 Western blotting 检测肺组织 TGF- $\beta$ 1 和 NF- $\kappa$ B 蛋白表达

取 200 mg 肺组织分别加入细胞蛋白裂解液 0.5 mL 匀浆, 4 °C、12 000 $\times$ g 离心 2 min, 取上清液测蛋白浓度。取 25 g 蛋白煮沸 5 min 后, 经 15% SDS-PAGE 电泳, 电转移至硝酸纤维素滤膜上, 在 5% 脱脂奶粉-PBST 溶液室温下封闭 2 h, 加入 TGF- $\beta$ 1、NF- $\kappa$ B p65 兔抗人多克隆抗体和  $\beta$ -actin 小鼠抗人单克隆抗体孵育 4 °C 过夜, 洗膜后, 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG, 稀释度为 1:200, 37 °C, 1 h。洗膜后在暗室中加 ECL 发光试剂, X 光胶片曝光 1~2 min 后显影、定影。杂交信号在图像分析系统中进行光密度扫描。

## 2.6 统计学处理

数据结果均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 SPSS 14.0 统计软

件进行分析, 计量数据采用单因素方差分析 (ANOVA), 组间两两比较采用 LSD 法。

## 3 结果

### 3.1 BALF 中炎症细胞的变化

模型组小鼠 BALF 中炎症细胞总数和中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞计数较对照组相比明显升高, 差异显著 ( $P < 0.05$ ); 红景天苷低剂量组和高剂量组小鼠 BALF 中炎症细胞总数和中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞计数较模型组明显降低, 差异显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 3.2 BALF 中细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 的变化

与对照组比较, 模型组小鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ); 红景天苷低、高剂量组小鼠 BALF 中细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 水平降低, 与模型组比较差异显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 各组小鼠 BALF 中炎症细胞计数和分类结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Cell counts and classification of inflammatory cells in BALF of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别   | 剂量 / (mg·kg <sup>-1</sup> ) | 细胞总数 / ( $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 中性粒细胞 / ( $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 嗜酸性粒细胞 / ( $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 巨噬细胞 / ( $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 淋巴细胞 / ( $\times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ ) |
|------|-----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 对照   | —                           | 7.5 $\pm$ 2.3                                 | 0.04 $\pm$ 0.90                                | 0.04 $\pm$ 0.30                                 | 6.4 $\pm$ 0.8                                 | 0.3 $\pm$ 0.6                                 |
| 模型   | —                           | 196.5 $\pm$ 41.4 <sup>#</sup>                 | 0.80 $\pm$ 1.80 <sup>#</sup>                   | 116.40 $\pm$ 1.40 <sup>#</sup>                  | 30.2 $\pm$ 1.3                                | 38.8 $\pm$ 7.8 <sup>#</sup>                   |
| 红景天苷 | 50                          | 137.1 $\pm$ 17.0 <sup>*</sup>                 | 0.40 $\pm$ 2.10 <sup>*</sup>                   | 60.50 $\pm$ 0.70 <sup>*</sup>                   | 33.1 $\pm$ 2.1                                | 27.3 $\pm$ 4.5 <sup>*</sup>                   |
|      | 100                         | 70.5 $\pm$ 11.1 <sup>*</sup>                  | 0.10 $\pm$ 0.21 <sup>*</sup>                   | 20.20 $\pm$ 0.40 <sup>*</sup>                   | 31.1 $\pm$ 1.1                                | 17.1 $\pm$ 3.5 <sup>*</sup>                   |

与对照组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , 下同

<sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs model group, same as below

表 2 各组小鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 水平变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Changes of IL-4, IL-5, and IL-13 levels in BALF of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别   | 剂量 / (mg·kg <sup>-1</sup> ) | IL-4 / (ng·L <sup>-1</sup> ) | IL-5 / (ng·L <sup>-1</sup> ) | IL-13 / (ng·L <sup>-1</sup> ) |
|------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 对照   | —                           | 19.1 $\pm$ 4.5               | 15.8 $\pm$ 4.3               | 30.2 $\pm$ 6.5                |
| 模型   | —                           | 72.4 $\pm$ 9.5 <sup>#</sup>  | 65.6 $\pm$ 7.3 <sup>#</sup>  | 89.4 $\pm$ 20.4 <sup>#</sup>  |
| 红景天苷 | 50                          | 50.8 $\pm$ 6.8 <sup>*</sup>  | 48.2 $\pm$ 6.9 <sup>*</sup>  | 67.3 $\pm$ 7.3 <sup>*</sup>   |
|      | 100                         | 36.9 $\pm$ 5.8 <sup>*</sup>  | 40.2 $\pm$ 7.2 <sup>*</sup>  | 52.8 $\pm$ 7.9 <sup>*</sup>   |

### 3.3 肺组织病理变化

HE 染色结果显示, 对照组气道无明显改变; 模型组气道壁及气道平滑肌明显增厚, 黏膜下层增宽, 黏膜上皮增生, 管腔被黏液堵塞; 红景天苷低剂量组和高剂量组上述改变较模型组明显减轻。见图 1。

PAS 染色结果显示, 对照组杯状细胞增生较少; 模型组黏膜下有大量炎性细胞浸润, 杯状细胞化生及平滑肌增生明显可见; 红景天苷低剂量组和高剂量组与模型组比较, 黏膜下炎性细胞浸润、杯状细胞化生及平滑肌增生明显减轻。见图 1。

Masson 染色结果显示, 对照组小鼠气道周围胶原纤维沉积较少; 模型组小鼠气道周围胶原纤维沉积明显增多; 红景天苷低剂量组和高剂量组较模型组气道周围胶原纤维沉积减少。见图 1。

### 3.4 肺组织 TGF- $\beta$ 1 的转录水平

模型组的 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的量明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 红景天苷低、高剂量组的 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的量低于模型组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。红景天苷低、高剂量组的 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的量比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 2。

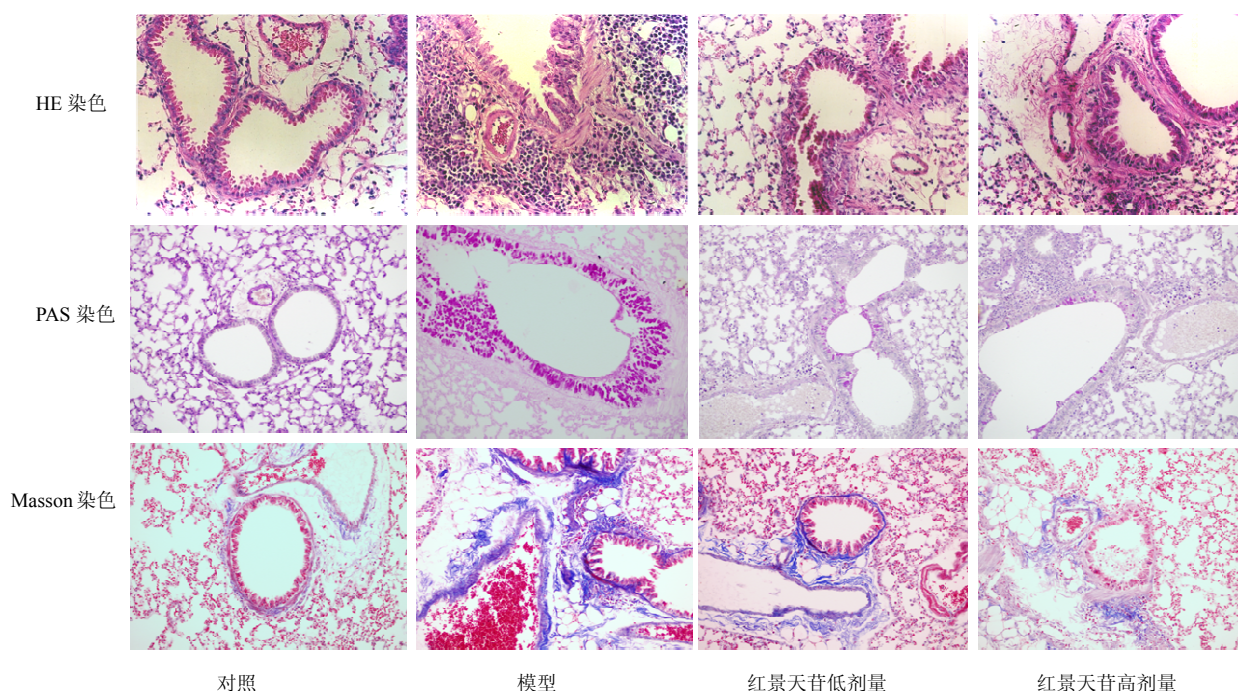
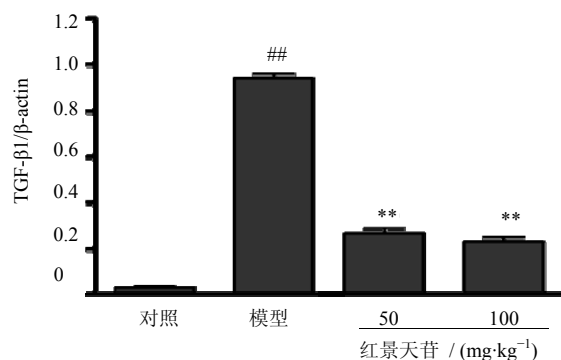
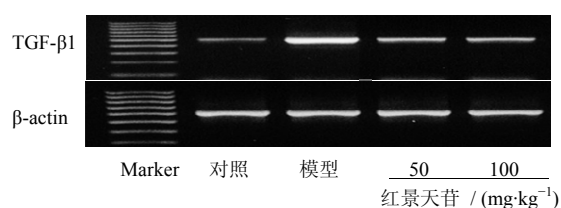


图1 红景天苷对哮喘小鼠气道重塑的影响

Fig. 1 Effects of salidroside on airway remodeling in asthmatic mice



与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ , 下同  
<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group, same as below

图2 各组小鼠肺组织 TGF-β1 mRNA 表达

Fig. 2 Changes of TGF-β1 mRNA expression in lung tissues of mice in each group

### 3.5 肺组织 TGF-β1、NF-κB p65 蛋白表达

经图像分析发现, 模型组小鼠肺组织 TGF-β1 和 NF-κB p65 的蛋白表达较对照组显著增加 ( $P <$

0.01), 而红景天苷低、高剂量组小鼠肺组织的 TGF-β1 和 NF-κB p65 蛋白表达显著减少, 与模型组比较差异显著 ( $P < 0.05$ 、0.01), 见图 3。

### 4 讨论

支气管哮喘是由多种炎症细胞和多种炎症介质参与的慢性气道炎症。Th2 细胞亚群主要产生 IL-4、IL-5、IL-13 等炎症细胞因子, 可诱导嗜酸性粒细胞的产生、聚集、活化、脱颗粒, 辅助 B 细胞产生 IgE 等, 介导体液免疫应答及 I 型变态反应<sup>[7-8]</sup>。在本实验中发现模型组小鼠 BALF 中嗜酸性粒细胞数和 IL-4、IL-5、IL-13 水平较对照组相明显升高, 而红景天苷组嗜酸性粒细胞计数和 IL-4、IL-5、IL-13 水平较模型组明显降低。说明红景天苷具有抑制气道炎症的作用。

有研究证实 IL-4、IL-5、IL-13 等炎症细胞因子都能上调 TGF-β1 的水平, 促使纤维化的发生, 同时 TGF-β1 本身也能导致炎症的产生和促使纤维化的进展<sup>[9-10]</sup>。TGF-β1 主要由嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞分泌, 是纤维化过程中的最直接的细胞因子, 可直接激活气道上皮细胞和间质细胞中细胞外基质的表达, 促进气道平滑肌的纤维结合蛋白沉积, 促进基质在上皮下的黏附和沉积, 使气管管壁增厚, 进而引起气道重塑<sup>[11]</sup>。

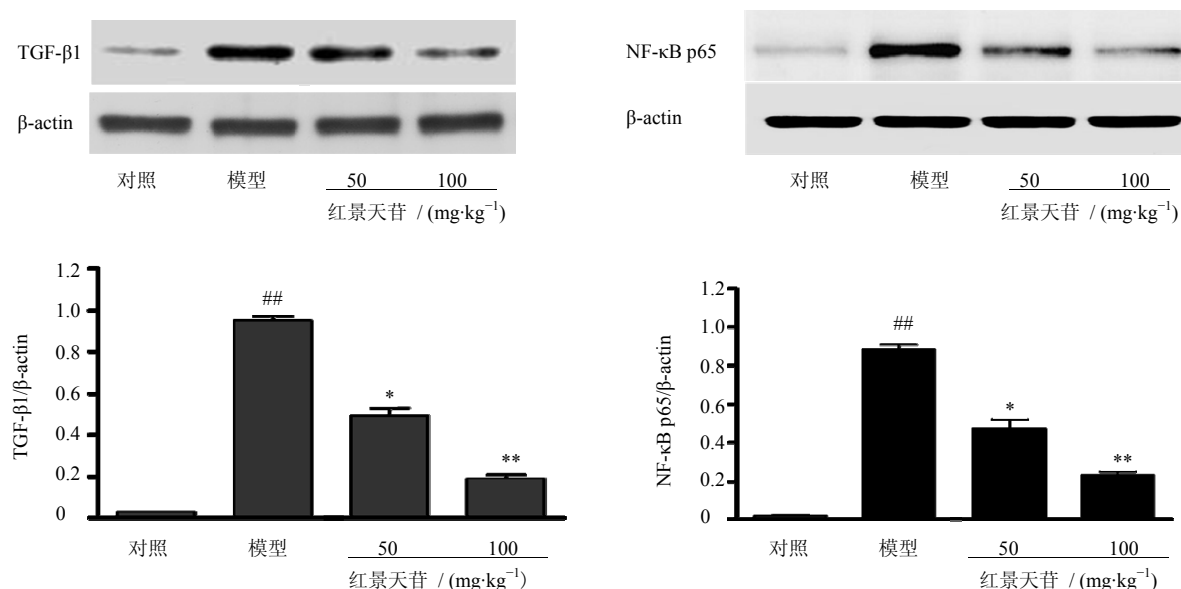


图 3 各组小鼠肺组织 TGF-β1 和 NF-κB p65 蛋白表达

Fig. 3 Changes of TGF-β1 and NF-κB p65 protein in lung tissues of mice in each group

在本研究中发现模型组肺组织中 TGF-β1 mRNA 和蛋白表达水平与对照组相比较显著增高，而红景天苷组肺组织中 TGF-β1 mRNA 和蛋白表达显著低于模型组，提示红景天苷对平滑肌增殖、气道上皮增生的抑制作用部分是通过下调 TGF-β1 的表达而实现的。

NF-κB 通过调控免疫和炎症相关因子及炎症介质之间的级联放大瀑布效应，在炎症和免疫反应中起枢纽作用<sup>[12]</sup>。有研究报道在哮喘气道上皮细胞增生、气道周围组织纤维化、黏液生成、平滑肌细胞增生肥大等气道组织重建与 NF-κB 的激活密切相关，而且病情的发展与 NF-κB 激活所致的炎症因子的持续、过度表达密切相关<sup>[13-14]</sup>。NF-κB 是常由 P65 亚单位和 P50 亚单位组成异构二聚体，存在于胞浆内，与一个抑制蛋白 IκB 结合处于非活化状态。当细胞受到刺激时，IκB 被蛋白激酶迅速降解，与 NF-κB 分离使之活化。活化的 NF-κB 进入细胞核与靶基因的启动子区域结合，激活靶基因使其转录 mRNA。在本研究中，发现模型组小鼠肺组织细胞核 NF-κB p65 的蛋白质表达较对照组显著增加，但是红景天苷干预以后细胞核的 NF-κB p65 蛋白表达明显减少。因此，红景天苷干预以后阻止 NF-κB 进入细胞核激活靶基因使其转录 mRNA。

通过以上研究发现红景天苷组肺组织 NF-κB 与 TGF-β1 表达水平明显低于模型组，且肺组织

NF-κB 与 TGF-β1 的蛋白表达水平与炎症细胞数量、平滑肌厚度、杯状细胞比、胶原纤维量成正相关，提示红景天苷对平滑肌增殖、气道上皮增生和胶原合成的抑制作用部分是通过抑制 NF-κB 与 TGF-β1 信号通路而实现的。众多研究表明肺组织的气管重塑和细胞外基质的产生主要是通过 NF-κB/TGF-β1 信号通路所实现的<sup>[15-16]</sup>。因此，推测红景天苷对平滑肌增殖和气道上皮细胞增殖的抑制作用部分是通过阻断 NF-κB/TGF-β1 信号途径而实现的，这可能是红景天苷抑制哮喘气道重塑的重要机制之一。

#### 参考文献

- [1] Miller M, Rosenthal P, Beppu A, et al. ORMDL3 transgenic mice have increased airway remodeling and airway responsiveness characteristic of asthma [J]. *J Immunol*, 2014, 192(8): 3475-3487.
- [2] 左占广, 朱彩霞, 鲁东立, 等. 红景天提高黑腹果蝇肠道免疫功能研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(5): 691-694.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其苷元酪醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用 [J]. *药物评价研究*, 2013, 36(3): 228-234.
- [4] Li D, Fu Y, Zhang W, et al. Salidroside attenuates inflammatory responses by suppressing nuclear factor-κB and mitogen activated protein kinases activation in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(1): 9-15.
- [5] Yin D, Yao W, Chen S, et al. Salidroside, the main active

- compound of *Rhodiola* plants, inhibits high glucose-induced mesangial cell proliferation [J]. *Planta Med*, 2009, 75(11): 1191-1195.
- [6] Ishizaki M, Tanaka H, Kajiware D, *et al*. Nafamostat mesilate, a potent serine protease inhibitor, inhibits airway eosinophilic inflammation and airway epithelial remodeling in a murine model of allergic asthma [J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108(3): 355-363.
- [7] Xu S, Tian B P, Zhang L H, *et al*. Prevention of allergic airway hyperresponsiveness and remodeling in mice by Astragaliradix antiasthmatic decoction [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4): 2437-2443.
- [8] Galli S J, Tsai M, Piliponsky A M. The development of allergic inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 445-454.
- [9] Ji X1, Li J, Xu L, *et al*. IL4 and IL-17A provide a Th2/Th17-polarized inflammatory milieu in favor of TGF- $\beta$ 1 to induce bronchial epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(8): 1481-1492.
- [10] Lin C H, Yeh C H, Lin L J, *et al*. The Chinese herbal medicine formula Sheng-Fei-Yu-Chuan-Tang suppresses Th2 responses and increases IFN  $\gamma$  in dermatophagoides pteronyssinus induced chronic asthmatic mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/984121.
- [11] Zhu W, Bi M, Liu Y, *et al*. Thrombin promotes airway remodeling via protease-activated receptor-1 and transforming growth factor- $\beta$ 1 in ovalbumin-allergic rats [J]. *Inhal Toxicol*, 2013, 25(10): 577-586.
- [12] Tully J E, Hoffman S M, Lahue K G, *et al*. Epithelial NF- $\kappa$ B orchestrates house dust mite-induced airway inflammation, hyperresponsiveness, and fibrotic remodeling [J]. *J Immunol*, 2013, 191(12): 5811-5821.
- [13] Xiao M, Zhu T, Wang T, *et al*. Hydrogen-rich saline reduces airway remodeling via inactivation of NF- $\kappa$ B in a murine model of asthma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(8): 1033-1043.
- [14] Lin C C, Kuo C T, Cheng C Y, *et al*. IL-1 beta promotes A549 cell migration via MAPKs/AP-1-and NF-kappaB-dependent matrix metalloproteinase-9 expression [J]. *Cell Signal*, 2009, 21(11): 1652-1662.
- [15] Ichikawa T, Sugiura H, Koarai A, *et al*. 25-hydroxycholesterol promotes fibroblast-mediated tissue remodeling through NF- $\kappa$ B dependent pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(8): 1176-1186.
- [16] Ichikawa T, Sugiura H, Koarai A, *et al*. Peroxynitrite augments fibroblast-mediated tissue remodeling via myofibroblast differentiation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295(5): 800-808.