

和厚朴酚通过 PI3K/Akt 信号通路对哮喘小鼠的作用及其对 TLR2、TLR4 表达的影响

刘楠, 李纳, 朱琳, 时程程

郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨和厚朴酚通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路对哮喘小鼠的作用及其对 Toll 样受体 2 (TLR2)、TLR4 表达的影响。**方法** 50 只 ICR 小鼠随机分为对照组、哮喘模型组、阳性对照组 (地塞米松 10 mg/kg) 及和厚朴酚高、低剂量 (50、10 μ g/kg) 组。采用卵清蛋白 (OVA) + 氢氧化铝致敏法诱导哮喘模型, 随后 ip 相应的药物进行干预, 连续给药 7 d, 于末次给药后 24 h 取肺泡灌洗液进行白细胞分类并计数; 取左侧肺组织进行 HE、PAS、Masson 染色常规病理组织学检查; 采用 Western blotting 法检测小鼠肺组织 PI3K、Akt、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt)、TLR2、TLR4 蛋白的表达水平; 采用 RT-PCR 法检测小鼠肺组织中 TLR2、TLR4 mRNA 的表达水平。**结果** 与模型组比较, 和厚朴酚 50 μ g/kg 组小鼠肺泡灌洗液中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞计数均减少 ($P < 0.01$); 肺组织病理明显改善, 炎症细胞浸润减少, 气管壁及肺泡损伤明显缓解; 肺组织 PI3K、Akt、p-Akt、TLR2、TLR4 蛋白及 TLR2、TLR4 mRNA 表达水平下调 ($P < 0.05$)。**结论** 和厚朴酚对 OVA 致哮喘小鼠的炎症反应具有较好的抑制作用, 其机制可能与作用于 TLR2、TLR4 受体进而抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。

关键词: 和厚朴酚; 哮喘小鼠; 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路; Toll 样受体 2; Toll 样受体 4

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)06-1407-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.06.022

Effect of honokiol on PI3K/Akt signaling pathway in asthmatic mice and its effect on TLR2 and TLR4 expression

LIU Nan, LI Na, ZHU Lin, SHI Cheng-cheng

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of honokiol on PI3K/Akt signaling pathway in asthmatic mice and its effect on TLR2 and TLR4 expression. **Methods** Fifty ICR mice were randomly divided into normal control group, asthma model group, positive control group (dexamethasone 10 mg/kg, ip), and honokiol high and low dose (50 μ g/kg and 10 μ g/kg, ip) groups. The asthma model was induced by ovalbumin plus aluminum hydroxide sensitization method, and then the corresponding drugs were administered for 7 d. The alveolar lavage fluid was collected and white blood cells were counted at 24 h after the last administration; The histopathological examinations of HE, PAS and Masson staining were performed. The expression of PI3K, Akt, p-Akt, TLR2, and TLR4 protein in lung tissue was detected by Western blotting. The mRNA expression of TLR2 and TLR4 in lung tissue of mice was detected by RT-PCR. **Results** Compared with the asthma model group, the numbers of neutrophil, lymphocyte and eosinophil in the alveolar lavage fluid of mice treated with honokiol 50 μ g/kg group were significantly reduced ($P < 0.01$); Lung pathology was significantly improved, and inflammatory cell infiltration was significantly reduced ($P < 0.05$). The tracheal wall and alveolar damage were significantly relieved; The expression levels of PI3K, Akt, p-Akt, TLR2, TLR4 protein and TLR2, TLR4 mRNA were significantly down-regulated in lung tissue ($P < 0.05$). **Conclusion** Honokiol has a good inhibitory effect on OVA-induced inflammatory response in asthmatic mice. The mechanism may be related to the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway by TLR2 and TLR4 receptors.

Key words: honokiol; asthma mice; PI3K/Akt signaling pathway; TLR2; TLR4

哮喘是一种常见的威胁人类健康的慢性炎症性 肥大细胞、T淋巴细胞及气道上皮细胞等参与其中^[1]。疾病, 多种炎症细胞如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、患者气道对外界刺激敏感, 反应性增高, 主要表现

收稿日期: 2018-12-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31570357); 河南省高等学校重点科研项目计划 (17A310011)

作者简介: 刘楠, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为免疫药理。Tel: (0371)66913047 E-mail: l.n_snow@163.com

*通信作者 时程程, 女, 博士, 主管药师, 研究方向为免疫药理。Tel: (0371)66913047 E-mail: 530693421@qq.com

为咳嗽、气促、喘息、支气管痉挛等症状,若哮喘得不到及时控制,可能引起肺气肿、心肺功能衰竭等严重疾病,因此对哮喘患者给予积极有效的药物防治尤为重要,近年来,随着研究的深入,中医药逐渐彰显出治疗哮喘的独特优势^[2-3]。

和厚朴酚是厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 的主要有效成分,是一种含有酚羟基的活性物质,多项研究证实其具有抗炎、抗氧化的药理作用^[4-6]。王林等^[7-8]研究证实和厚朴酚通过抑制氧化应激减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤;段金旗等^[9]研究显示和厚朴酚可能通过抗氧化及抗炎作用抑制脓毒症大鼠急性肺损伤,但未见和厚朴酚与哮喘相关研究的报道。因此本研究着重探讨和厚朴酚对哮喘小鼠的治疗作用及其对磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路和 Toll 样受体 2 (TLR2)、TLR4 表达的影响,以期为和厚朴酚在临床哮喘治疗中的应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

和厚朴酚(批号 110730-201713,质量分数 98%,上海嵘威达实业有限公司);地塞米松(批号 100122-200805,质量分数 99.6%);卵清蛋白(ovalbumin, OVA)由 Sigma Aldrich 公司提供,批号为 062K1278,生理盐水配制。氢氧化铝由北京化工试剂厂生产,用生理盐水配制为凝胶液。兔抗鼠 PI3K 多克隆抗体、Akt 多克隆抗体、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 多克隆抗体、TLR2 多克隆抗体、TLR4 多克隆抗体、 β -actin 抗体均购自美国 Cayman Chemical 公司;DAB 显色液购自北京中杉生物技术有限公司;蛋白定量试剂盒购自碧云天生物技术有限公司。

1.2 仪器

Shandon325 型石蜡切片机购自英国 Shandon 公司;Genios 多功能酶标仪购自瑞士 Tecan 公司;ChemiDoc TM XRS+凝胶成像仪、PCR 及 Bio-Rad 电泳、转膜系统购自美国 Bio-Rad 公司;DU730 紫外可见分光光度计购自美国 Beckman 公司;PM-10AD 倒置显微镜购自日本奥林巴斯公司。

1.3 动物

SPF 级 ICR 小鼠,8 周龄,雌雄兼用,体质量 18~22 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物许可证号 SCXK(京)2016-1-003,动物合格证号 11400700087595。

2 方法

2.1 致敏液的配制

取 OVA 3.0 mg 于 5.0 mL 生理盐水中充分溶解,取 4%氢氧化铝凝胶液 5 mL 充分混匀即得^[10]。

2.2 分组、模型制备及给药

50 只 ICR 小鼠适应性喂养 1 周后随机分成对照组、哮喘模型组、阳性对照地塞米松组 (1 mg/kg) 及和厚朴酚高 (50 μ g/kg)、低 (10 μ g/kg) 剂量组,每组 10 只,雌雄各半。除对照组外,其余 4 组均使用致敏液诱导哮喘模型。小鼠在第 1 天和第 14 天 ip 致敏液 10 mL/kg,在第 21 天,各组小鼠使用多功能诱咳喘仪雾化吸入 1% OVA 进行过敏激发,每次 30 min。从第 22 天开始,每次雾化致敏前 24 h 各组小鼠 ip 给予不同的药物进行干预,模型组给予生理盐水,阳性对照组给予地塞米松 10 mg/kg,和厚朴酚组分别给予和厚朴酚 50、10 μ g/kg,连续给药 7 d。对照组于相同时间点开始连续 7 d 给予等量生理盐水。

2.3 肺泡灌洗液白细胞分类计数

末次雾化后 24 h,各组小鼠取肺泡灌洗液进行白细胞分类并计数。将小鼠用乙醚麻醉,固定于鼠板上,沿颈部切开皮肤充分暴露气管,迅速分离肺组织,结扎右主支气管,从左主支气管注入 1 mL 生理盐水并反复回抽,1 min 后抽取肺泡灌洗液,将回抽液离心后 (4 $^{\circ}$ C, 3 000 r/min) 进行白细胞分类计数 (包括肺泡灌洗液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞)。

2.4 肺组织病理学检测

以上各组小鼠在收集完肺泡灌洗液后,随即取下左肺组织,用 4%多聚甲醛溶液固定 48 h,随后常规脱水、石蜡包埋、切片、脱蜡和水化,将切片分别进行 HE、PAS、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的细支气管,观察各组组织病理学变化。

2.5 Western blotting 法检测小鼠肺组织 PI3K、Akt、p-Akt、TLR2、TLR4 蛋白的表达水平

准确称取各组小鼠肺组织 40 mg,在冰块上剪碎后迅速移入组织破碎仪中,并加入 400 μ L 4 $^{\circ}$ C 预冷的总蛋白提取液,随后转入 1.5 mL EP 管中冰浴 30 min,4 $^{\circ}$ C、10 000 r/min 离心 10 min,取上清,参照试剂盒说明书用 Bradford 方法测定总蛋白浓度,并统一调整蛋白质量浓度为 5 μ g/mL。取 20 μ L 蛋白变性后上样,于质量分数为 12%的十二烷基硫

酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后,电转至硝酸纤维膜,随后加入兔抗鼠 PI3K、Akt、p-Akt、TLR2、TLR4 及 β -actin 一抗 (1:250)、辣根过氧化物酶标志鼠抗兔二抗 (1:1 000),化学底物发光法显色,图像扫描分析。显影的条带采用 Image-QuaNT 软件测量其光密度,以 β -actin 为内参,计算各组蛋白相对表达量。

2.6 qRT-PCR 法检测小鼠肺组织中 TLR2、TLR4 mRNA 表达水平

RIzol 试剂提取各组小鼠肺组织总 RNA,进行逆转录。取 2 μ L 进行 PCR 扩增,内参为 GAPDH,各引物序列见表 1。扩增条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 2 min;

表 1 RT-PCR 引物序列

Table 1 RT-PCR primer sequences

基因	引物序列 (5'→3')	长度/ bp
TLR2	正向 AGAATCAATACAATAGAGGGAGAC	331
	反向 TCGACTTTAGACTTTGGGAC	
TLR4	正向 ACCTGTCCCTGAACCCTATGAA	138
	反向 CTTATAAACCAGCCAGACCTTG	
GAPDH	正向 CTGTGGCATCCACGAAACT	283
	反向 GGACTCGTCATACCTCTGCTT	

表 2 和厚朴酚对小鼠肺泡灌洗液白细胞分类计数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of honokiol on differential count of white blood cells in mouse alveolar lavage fluid ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(μ g·kg ⁻¹)	淋巴细胞/($\times 10^7 \cdot L^{-1}$)	嗜酸性粒细胞/($\times 10^7 \cdot L^{-1}$)	中性粒细胞/($\times 10^7 \cdot L^{-1}$)
对照	—	11.6 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.4	5.7 $\pm$ 0.6
模型	—	40.7 $\pm$ 0.7**	9.8 $\pm$ 0.5**	14.1 $\pm$ 0.5**
地塞米松	10 000	16.7 $\pm$ 0.6*##	3.2 $\pm$ 0.7##	6.6 $\pm$ 0.4##
和厚朴酚	10	35.8 $\pm$ 1.1 [#]	8.9 $\pm$ 0.9	12.7 $\pm$ 0.8
	50	18.4 $\pm$ 1.2*## $\Delta\Delta$	4.9 $\pm$ 0.6*## $\Delta\Delta$	7.8 $\pm$ 0.5*## $\Delta\Delta$

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与和厚朴酚 10 μ g·kg⁻¹ 组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs honokiol 10 μ g·kg⁻¹ group

降低 ($P < 0.01$)。以上结果表明,和厚朴酚高剂量显著降低了哮喘小鼠炎症性各类白细胞的数量。

3.2 和厚朴酚对小鼠肺组织病理学的影响

各组小鼠的肺组织病理学结果见图 1。肺组织切片 HE 染色结果显示,与对照组比较,模型组小鼠肺组织显示出广泛的血管周和细支气管周的炎症细胞浸润。与模型组比较,和厚朴酚高剂量组和地塞米松组小鼠肺组织炎症细胞浸润显著减少。PAS 染色结果显示,与对照组比较,模型组小鼠肺组织 PAS 阳性细胞显著增多,而经和厚朴酚及地塞米松治疗后显著减少。Masson 染色结果显示,与对照组

94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 55 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 2 min, 共 35 个循环; 72 $^{\circ}$ C 总延伸 6 min。取 5 μ L PCR 扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,紫外线投射仪下观察电泳条带,分析系统分析目的基因 TLR2 及 TLR4 和参比基因的条带灰度值。

2.7 统计学处理

采用 SPSS 21.0 对实验数据进行统计学差异分析,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数的比较采用单因素方差 (One-way ANOVA) 分析,两两比较采用 LSD- t 检验。

3 结果

3.1 和厚朴酚对小鼠肺泡灌洗液白细胞分类计数的影响

如表 2 所示,与对照组比较,模型组大鼠肺泡灌洗液中淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞数均显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,地塞米松组和和厚朴酚高剂量组大鼠肺泡灌洗液中 3 种细胞数均显著降低 ($P < 0.01$),和厚朴酚低剂量组大鼠淋巴细胞数显著性降低 ($P < 0.05$)。与和厚朴酚低剂量组比较,和厚朴酚高剂量组的 3 种细胞数均显著

比较,模型组小鼠肺组织胶原蛋白沉积明显增多。与模型组比较,和厚朴酚和地塞米松组小鼠肺组织胶原蛋白沉积明显减弱。以上结果表明,和厚朴酚可明显减少哮喘小鼠血管周和细支气管周的炎症细胞浸润及 OVA 诱导的气道上皮的黏液分泌增多和杯状细胞的增生,同时可明显抑制 OVA 诱导的胶原蛋白沉积。

3.3 和厚朴酚对小鼠肺组织 PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达水平的影响

如图 2 所示,与对照组比较,模型组小鼠肺组织 p-Akt/Akt 及 PI3K 蛋白表达水平显著升高 ($P <$

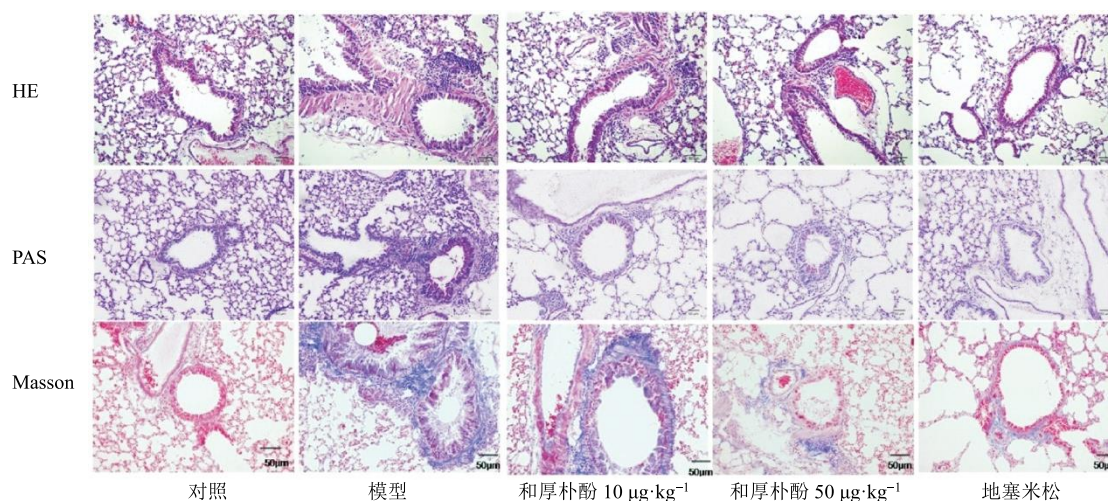
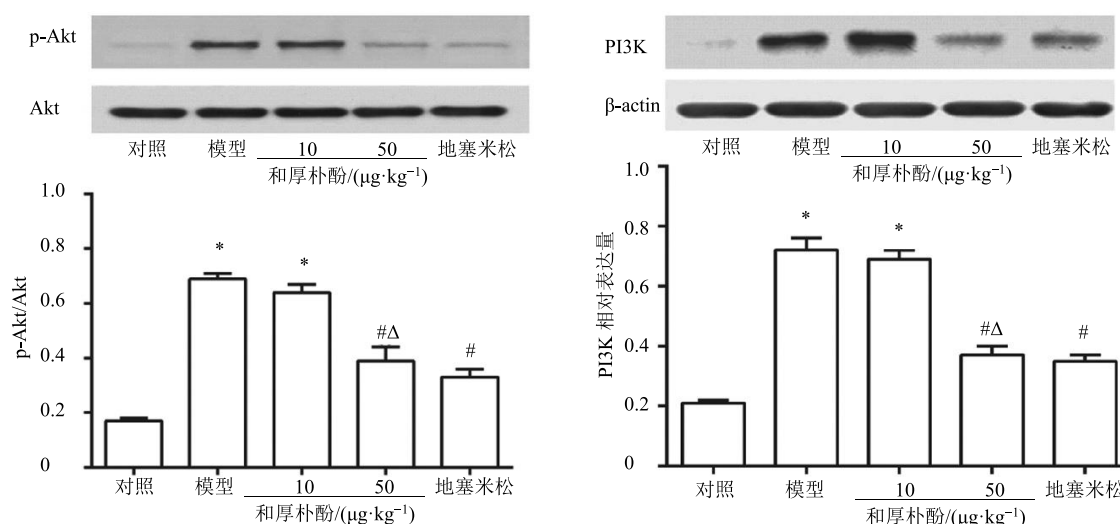


图 1 各组小鼠肺组织病理学 HE、PAS、Masson 染色 (×200)

Fig. 1 Pathological HE, PAS, and Masson staining of lung tissue of each group (× 200)

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与和厚朴酚 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组比较: $\Delta P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ vs honokiol 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ group图 2 和厚朴酚对小鼠肺组织 PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)Fig. 2 Effects of honokiol on expression of PI3K, Akt, and p-Akt in mouse lung tissues ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

0.05)。与模型组比较,和厚朴酚高剂量和地塞米松组 p-Akt/Akt 及 PI3K 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。与和厚朴酚低剂量组比较,和厚朴酚高剂量组 p-Akt/Akt 及 PI3K 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。以上结果表明,和厚朴酚显著抑制了 PI3K 蛋白的表达及 Akt 蛋白的磷酸化,因此和厚朴酚通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻了 OVA 诱导的哮喘。

3.4 和厚朴酚对小鼠肺组织 TLR2、TLR4 蛋白及 mRNA 表达水平的影响

如图 3 及表 3 所示,与对照组比较,模型组小

鼠肺组织 TLR2、TLR4 蛋白及 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,和厚朴酚高剂量和地塞米松组小鼠肺组织 TLR2、TLR4 蛋白及 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。与和厚朴酚低剂量组比较,和厚朴酚高剂量组小鼠肺组织 TLR2、TLR4 蛋白及 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。以上结果表明,和厚朴酚显著抑制了哮喘模型小鼠肺组织 TLR2、TLR4 蛋白及 mRNA 的表达,因此和厚朴酚可能通过作用于 TLR2、TLR4 受体抑制了 PI3K/Akt 信号活性。

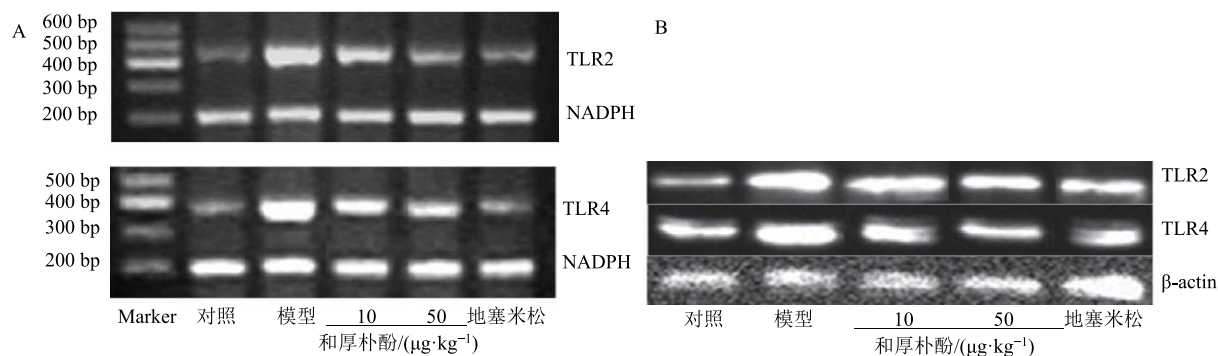


图 3 和厚朴酚对小鼠肺组织 TLR2、TLR4 mRNA (A) 及蛋白 (B) 表达水平的影响

Figure 3 Effects of honokiol on expression of TLR2 and TLR4 mRNA (A) and protein (B) in lung tissue of mice

表 3 和厚朴酚对小鼠肺组织 TLR2、TLR4 mRNA 及蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of honokiol on expression of TLR2 and TLR4 mRNA and protein in lung tissue of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	mRNA 相对表达量		蛋白相对表达量	
		TLR2	TLR4	TLR2	TLR4
对照	—	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	0.31 ± 0.11	1.47 ± 0.12
模型	—	$4.6 \pm 0.3^{**}$	$5.5 \pm 0.2^{**}$	$1.02 \pm 0.15^{**}$	$4.01 \pm 0.47^{**}$
地塞米松	1 000	$2.3 \pm 0.5^{\#}$	$2.9 \pm 0.4^{\#}$	$0.46 \pm 0.12^{\#}$	$1.54 \pm 0.31^{\#}$
和厚朴酚	10	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.4	0.72 ± 0.09	3.28 ± 0.51
	50	$2.5 \pm 0.5^{\Delta}$	$3.2 \pm 0.5^{\Delta}$	$0.51 \pm 0.08^{\Delta}$	$1.86 \pm 0.68^{\Delta}$

与对照组比较: $^{**}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{\#}P < 0.05$; 与和厚朴酚 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组比较: $^{\Delta}P < 0.05$

$^{**}P < 0.01$ vs control group; $^{\#}P < 0.05$ vs model group; $^{\Delta}P < 0.05$ vs honokiol $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group

4 讨论

哮喘是一种日常生活中最普通的呼吸系统疾病,以慢性嗜酸性气道炎症、可逆性气道阻塞、黏液的增加、杯状细胞的增生及胶原沉积为特征^[11]。研究发现,嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润肺组织是引发气道炎症反应和哮喘过敏的主要原因^[12]。在临床治疗中,哮喘的发作多采用激素治疗,但对部分中性粒细胞哮喘的疗效欠佳,甚至出现“激素抵抗”,因此寻找新的药物用于临床治疗哮喘具有重要意义^[13]。

和厚朴酚是厚朴中的重要单体物质,现代药理研究证实和厚朴酚具有抗菌、抗感染、抗血管平滑肌增殖、抗氧化、抗溃疡等作用^[5]。研究表明,和厚朴酚可通过干扰活性氧簇形成而抑制心脏成纤维细胞的增生,对脂多糖诱发的小鼠急性肺损伤也有保护作用,但其对哮喘及炎性细胞的影响未见报道^[14],本研究结果显示,和厚朴酚显著降低了哮喘小鼠炎症性各类白细胞数量,同时可明显减少哮喘小鼠血管周和细支气管周的炎症细胞浸润及 OVA 诱导的气道上皮黏液分泌增多和杯状细胞增生,可明显抑制 OVA

诱导的胶原蛋白沉积,以上结果表明和厚朴酚对 OVA 致哮喘小鼠的炎症反应具有较好的抑制作用。

PI3K/Akt 信号通路在细胞中普遍存在,作用广泛,能够调节细胞的分化、生长及增殖,研究发现,PI3K/Akt 信号通路在肺部的生理和病理过程中发挥着重要的作用^[15]。研究发现,PI3K/Akt 信号途径能刺激气道平滑肌(ASM)细胞增殖并调控其生长周期,在小鼠哮喘模型中 PI3K 和 Akt 的活化均明显增强,而应用 PI3K 抑制剂后,哮喘的一些病理表现均明显受到抑制^[15]。

本研究结果显示,和厚朴酚显著抑制了 PI3K 蛋白的表达及 Akt 蛋白的磷酸化,因此和厚朴酚可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻了 OVA 诱导的小鼠哮喘炎症性反应。

TLRs 是一组模式识别受体(PRRs),为 I 型跨膜蛋白,可识别多种相关分子模式启动信号转导途径,触发基因表达,从而调控固有免疫应答^[16-17]。在肺组织中 TLR2 和 TLR4 多有表达,本研究结果显示,和厚朴酚显著抑制了 TLR2、TLR4 蛋白及 mRNA 的表达,因此和厚朴酚可能通过作用于

TLR2、TLR4 受体抑制了 PI3K/Akt 信号通路,从而降低促炎因子的生成。

综上所述,和厚朴酚对 OVA 哮喘小鼠的炎症反应具有较好的抑制作用,其可能通过作用于 TLR2、TLR4 受体抑制了 PI3K/Akt 信号通路,从而减少多种促炎因子的生成。

参考文献

- [1] 咸哲民,姜京植,赵雨喆,等. 欧前胡素通过 Nrf2/HO-1 抗氧化途径对哮喘模型小鼠气道炎症的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4596-4601.
- [2] 赵雨喆,姜京植,叶晶,等. 虎杖苷通过 p38 MAPK/Nrf2/HO-1 通路减轻小鼠哮喘模型气道炎症 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 851-856.
- [3] Rothenberg M E, Saito H, Peebles R S, 等. 2016 过敏性疾病机制研究进展 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(3): 339-347.
- [4] Stout K, Bernaskova M, Miller G W, *et al.* Bioinspired honokiol analogs and their evaluation for activity on the norepinephrine transporter [J]. *Molecules*, 2018, doi: 10.3390/molecules23102536.
- [5] Rauf A, Patel S, Imran M, *et al.* Honokiol: An anticancer lignan [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.054.
- [6] Duan J, Xiao J, Chen Y, *et al.* Inhibition of magnolol and honokiol on cytochrome P450 enzymes in rat and human liver microsomes [J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(2): 167-172.
- [7] 王林,李红波,刘南,等. 和厚朴酚对脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(6): 810-815.
- [8] 王林,李红波,段鹏凯,等. 和厚朴酚通过抑制氧化应激减轻脂多糖诱导的急性肺损伤 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(2): 241-245.
- [9] 段金旗,林艳,赵芹芳,等. 厚朴酚对脓毒症大鼠模型急性肺损伤的保护作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2745-2747.
- [10] 李海龙,罗庆波,何静江,等. 大蒜素对哮喘小鼠肺组织 p38 MAPK、PI3K、Akt 及 VEGF 表达水平的影响 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 43-46.
- [11] Loureiro C C, Amaral L, Ferreira J A, *et al.* Omalizumab for severe asthma: Beyond allergic asthma [J]. *Biomed Res Int*, 2018, doi: 10.1155/2018/3254094.
- [12] Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases [J]. *Inflamm Res*, 2018, 68(1): 59-74.
- [13] Cho Y S, Oh Y M. Dilemma of asthma treatment in mild patients [J]. *Tuberc Respir Dis*, 2018. doi: 10.4046/trd.2018.0013.
- [14] Pan J, Lee Y, Wang Y, *et al.* Honokiol targets mitochondria to halt cancer progression and metastasis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(6): 1383-1395.
- [15] 李飞. FIZZ1 通过 PI3K/Akt 信号途径促进哮喘气道重塑 [D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [16] Balka K R, De Nardo D. Understanding early TLR signaling through the myddosome [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 105(2): 339-351.
- [17] Michels K R, Lukacs N W, Fonseca W. TLR Activation and allergic disease: Early life microbiome and treatment [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018, doi: 10.1007/s11882-018-0815-5.