

中药干预哮喘的作用机制及调控信号通路研究进展

段亚辉^{1,2}, 秦雪梅¹, 李震宇^{1*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

摘要: 哮喘是由多种因素引起, 多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症, 常伴随引起气道高反应性、气道重塑。目前, 哮喘已经成为一种常见的慢性呼吸系统疾病。哮喘的发生发展及药物治疗与机体信号通路调节具有密切的联系。目前研究较多的哮喘通路有 MAPK 通路、PI3K/Akt 通路、NF- κ B 通路、TGF- β 通路、Notch 通路以及 Wnt 通路等。中药较化学药在治疗哮喘等慢性疾病方面具有一定的优势, 为了进一步阐明中药对哮喘发病机制的干预优势及开发治疗哮喘的中药, 对中药干预哮喘信号通路的作用研究进展进行综述。同时, 结合文献对哮喘通路及发病机制(气道炎症、高反应性、气道重塑)的关系进行了总结。

关键词: 中药; 哮喘; 信号通路; MAPK 通路; PI3K/Akt 通路; NF- κ B 通路; TGF- β 通路; Notch 通路; Wnt 通路

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)15-3700-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.15.028

Research progress on mechanism and signaling pathway regulation of Chinese materia medica on asthma

DUAN Ya-hui^{1,2}, QIN Xue-mei¹, LI Zhen-yu¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: Asthma is a chronic airway inflammation caused by a variety of factors, involving a variety of cells and cellular components, which is often accompanied by airway hyperresponsiveness and airway remodeling. At present, asthma has become a common chronic respiratory disease. There exists close relationship between the asthma and signaling pathways. MAPK, PI3K/Akt, NF- κ B, TGF- β , Notch and Wnt pathways related to the asthma were extensively studied currently. Traditional Chinese medicine shows advantages in the treatment of chronic diseases such as asthma. In order to explain the advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of asthma and develop new asthma drugs originated from traditional Chinese medicine, the role of traditional Chinese medicine in the intervention of related signaling pathways of asthma was reviewed. In addition, the relationship between signaling pathway and pathogenesis (airway inflammation, airway hyperresponsive, and airway remodeling) were also discussed.

Key words: Chinese materia medica; asthma; signaling pathway; MAPK pathway; PI3K/Akt pathway; NF- κ B pathway; TGF- β pathway; Notch pathway; Wnt pathway

哮喘又名支气管哮喘, 是由多种变应原或其他因素引起, 多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症, 常伴随引起气道高反应性、气道重塑。进而引起反复、持续的喘息、气促、呼吸困难、胸闷、咳嗽等症状。目前, 全球约 3 亿人患有哮喘, 约占全球总人口的 3.7%, 其中每年有 25 万人因哮喘而死

亡。在我国哮喘患者约 3 000 万^[1]。一方面, 哮喘患者合并其他疾病, 能明显增加死亡风险^[2], 近年来哮喘发病呈现低龄化趋势^[3], 哮喘目前已成为我国面临的一项公共卫生隐患。

哮喘的发病机制主要有气道炎症 (airway inflammation)、气道高反应性 (airway hyperresponsive,

收稿日期: 2019-02-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31270008); 国家中药标准化项目 (ZYBZH-Y-JIN-34); 山西省科技创新重点团队 (201605D131045-18); 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室 (201605D111004)

作者简介: 段亚辉 (1994—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药活性成分。E-mail: duanyhsxu@163.com

*通信作者 李震宇, 男, 博士, 教授, 主要从事中药质量控制及活性成分研究。E-mail: lizhenyu@sxu.edu.cn

AHR) 以及气道重塑 (airway remodeling) 等。气道炎症是哮喘基本的发病机制, 是引起气道高反应性、气道重塑的基础。哮喘发病过程中, 许多炎症因子如白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-17 (IL-17) 等与多种炎症细胞相互调节、诱导, 促进炎症发生发展^[4]。气道高反应性是哮喘的基本特征, 表现为气道过强或过早收缩造成支气管狭窄^[5]。气道重塑是指哮喘反复发作导致气道内发生的一系列结构变化, 包括上皮细胞黏液化、网状基底膜增厚、气道平滑肌肥大增生、杯状细胞变性增生以及气道血管和淋巴管的生成量增加等^[6]。气道重塑导致支气管的结构改变, 造成气流不畅, 气道阻力加大, 从而使气道高反应性加重, 影响肺部正常生理功能。同时, 气道重塑发生机制与气道内某些细胞释放的炎症因子和生长因子有关。目前临床上用来治疗哮喘的药物主要包括糖皮质激素、 β -2 受体激动剂、白三烯受体拮抗剂、茶碱类、抗胆碱能药、肥大细胞稳定剂以及细胞因子单抗等。在上述药物中, 前 4 类最为常用。但是长期使用糖皮质激素会导致机体代谢紊乱, 抵抗力下降; 长期使用 β -2 受体激动剂和白三烯受体拮抗剂常导致机体产生耐药性, 药物疗效显著下降。

支气管哮喘属中医“哮证”范畴。“哮证”指以发作性痰鸣、气喘、呼吸急促、喉间哮鸣为主要特征的一类疾病。哮病以宿痰困于肺为主因, 外感冷暖环境变化而成。脾肺功能异常, 津液凝聚成痰不得出, 外感环境变化等因素导致哮症发作。哮证的治疗要辨明虚实, 审清阴阳, 区别脏腑。我国中医古籍对于“哮证”的治疗早有记载, 如《金匱要略》载“咳而上气、喉中水鸡声, 射干麻黄汤主之”。各家医书中也记载了许多治疗哮喘的名方, 如射干麻黄汤、小青龙汤及麻杏石甘汤等。目前临床常用于哮喘的中医经典方剂包括小青龙汤、三拗汤、二陈汤、射干麻黄汤、三子养亲汤等, 临床常用中成药包括玉屏风颗粒、枸杞黄颗粒、黄龙止咳颗粒、百令胶囊等。

哮喘的发生发展及药物治疗与机体信号通路调节具有密切的联系。一方面, 哮喘的发生发展常伴随着机体信号通路表达的变化, 另一方面, 药物则通过调节机体信号通路从而起到对哮喘的治疗作用。近年来, 研究者对哮喘疾病通路进行了综述, Zong 等^[7]综述了 Notch 通路在肺部疾病发生发展的过程中起到了关键的作用。Koopmans 等^[8]则对较少关注的 Wnt 通路在哮喘中的作用进行了综述。另有

研究者从细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路^[9]、信号传导及转录激活因子 (STAT) 通路^[10]对中医药干预哮喘的作用机制进行了综述。本文拟对中药干预哮喘的信号通路的研究进展进行综述, 包括方剂、有效部位或单体, 以期阐释中药或天然药物对哮喘的作用机制, 并为哮喘治疗药物的进一步研发奠定基础。

1 哮喘相关信号通路及中药干预作用

1.1 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路

MAPK 能被细胞因子、神经递质、激素等激活, 将刺激信号从细胞表面传导到细胞核内。经典的 MAPK 通路由 MAPK 激酶激酶 (MKKK)、MAPK 激酶 (MKK) 和 MAPK 组成, 这 3 种激酶通过依次磷酸化将上游信号传递至下游应答元件, 调节细胞的生长、分化等活动。MAPK 通路激活后能够加速胞外信号传递到细胞核内, 促进炎症细胞因子生成。而药物对 MAPK 信号通路中上游蛋白表达的抑制, 可以有效地减少炎症因子释放, 减轻炎症反应。哮喘模型中 MAPK 信号通路活性明显增强^[11]。有研究表明, 银杏苦内酯^[12]、麦门冬汤^[13]通过下调 ERK、p38 MAPK 的表达而减轻哮喘小鼠肺组织病理改变程度; 羌活提取物^[14]、桦褐孔菌提取物^[15]、黑米花色苷提取物^[16]、黄芩苷^[17]及祛风宣痹方^[18]等均可通过抑制 p38 MAPK 的磷酸化来改善哮喘气道炎症; 川贝母^[19]以及柴朴汤^[20]、蠲哮汤^[21]可以通过抑制 ERK 的过表达来改善哮喘气道炎症。

1.2 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 通路

PI3K 具有丝氨酸/苏氨酸 (Ser/Thr) 激酶和磷脂酰肌醇激酶的活性。PI3K 家族具有调控细胞的生长、增殖与分化等多种功能, 其活性增加常表现为细胞异常增殖, 与癌症、气道慢性疾病等的发生息息相关。当 PI3K 接受来自酪氨酸激酶和 G 蛋白偶联受体的信号后, 可以使蛋白激酶 B (Akt) 从细胞质转移到细胞膜上并激活。激活后的 Akt 激活其底物哺乳动物雷帕霉素靶体蛋白 (mTOR), 从而调控细胞生长和增殖。研究表明, 一些体内活性物质如 micro RNA、蛋白、酶等可以通过 PI3K/Akt 通路来调节气道炎症和气道重塑^[22]。Cheng 等^[23]研究发现, 青蒿琥酯可以通过抑制 PI3K/Akt 通路以及下调核转录因子- κ B (NF- κ B) 的表达来改善小鼠哮喘模型的气道炎症。表儿茶素没食子酸酯可以抑制 PI3K/Akt 通路, 从而抑制炎症以及上皮-间质转化来改善气道重塑^[24]。

1.3 NF- κ B 通路

NF- κ B 信号通路是指转录因子 NF- κ B 家族蛋白质二聚化后形成有功能的 NF- κ B。活化的 NF- κ B 进入细胞核与 DNA 接触, 并启动或抑制有关基因的转录。各种信号通过降解 NF- κ B 在胞浆与抑制性蛋白质人核因子 κ B 抑制蛋白(IkBs) 的结合, 来活化 NF- κ B。NF- κ B 通路主要调控机体防御、组织损伤和应激、细胞分化和凋亡以及肿瘤生长抑制过程的信息传递。同时, NF- κ B 通路在应对哮喘的氧化应激以及组织细胞异常等方面均扮演了重要的角色^[25]。甘草次酸可以通过抑制 NF- κ B 向核内转移, 减少炎症介质 IL-5、IL-6 等的转录和合成, 从而拮抗大鼠哮喘时的氧化应激状态^[26]。椒目油 A2^[27]、紫花前胡素^[28]通过抑制 NF- κ B 通路中的人核因子 κ B 抑制蛋白激酶- α (IKK- α) 及磷酸化人核因子 κ B 抑制蛋白(p-IkB) 的表达, 抑制细胞因子和趋化因子的释放与产生, 从而达到治疗哮喘的目的。漆黄素^[29]、姜黄素^[30]、穿心莲内酯^[31]、雷公藤内酯醇^[32]、白前胡素 A^[33]等可以抑制肺组织中 NF- κ B 的激活, 减轻气道炎症和气道高反应性。麻黄定喘汤^[34]、戴麦门冬汤^[35]则是通过抑制 NF- κ B 通路激活来抑制哮喘小鼠气道重塑。

1.4 转化生长因子- β (TGF- β) 通路

TGF- β 通路参与包括细胞生长、分化、凋亡等多种生物过程。许多细胞可分泌失活状态的 TGF- β 。当机体受到外界刺激后, 失活状态的 TGF- β 变为活化的 TGF- β 蛋白。活化的 TGF- β 类蛋白激活与其耦联的 Smad 蛋白, 而后 Smad 蛋白进入细胞核调控目的基因的表达。许多炎症疾病如哮喘中, TGF- β 活性显著增强。TGF- β 1 与 Smad 蛋白耦联构成 TGF- β 通路中最常见的也是导致哮喘发生的 1 条重要通路^[36]。戴欢等^[37]研究表明黄芪可通过抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路而缓解气道重塑。同样的, 川贝^[38]、黄芪总黄酮^[39]、白花前胡甲素^[40]、雷公藤内酯醇^[41]、小青龙汤^[42]等均是下调 TGF- β 1/Smad 通路蛋白的表达来改善哮喘气道重塑。

1.5 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 通路

MMP 是一类能分解呼吸道和肺内的结构复合物如胞外基质和基底膜的蛋白酶。该酶除了能参与呼吸道和肺的重建, 还能调节其他蛋白酶及细胞因子的活性, 故而在哮喘疾病发生发展过程中起到一定作用。人参皂苷 Rh₂^[43]、固本防哮饮^[44]可以抑

制 MMP-9 等的表达, 从而减少黏液分泌和胶原沉积, 从而缓解气道重塑。

1.6 核因子相关因子 2/血红素氧化合酶-1 (Nrf2/HO-1) 通路

Nrf2 在氧化应激发病机制中发挥重要作用。Nrf2 正常情况下与其负性调节蛋白 Keap1 结合以静息状态存在于细胞质中, 当受到 ROS 或亲电试剂刺激, Nrf2 与 Keap1 解耦联转移进入细胞核内, 结合抗氧化反应元件(ARE) 启动下游抗氧化蛋白基因转录。Keap1-Nrf2-ARE 调控的蛋白主要有谷胱甘肽合成代谢相关酶、HO 等。其中, HO-1 具有显著的抗炎、抗氧化以及免疫调节作用。Nrf2/HO-1 通路在哮喘的发生发展过程中具有重要的作用。姜黄素^[45]、金丝桃苷^[46]可以增加哮喘小鼠体内 Nrf2 及 HO-1 的蛋白含量, 从而减轻气道炎症以及气道高反应性。除此之外。大蒜中的活性物质二烯丙基二硫^[47]、桑色素^[48]、血必净注射液^[49]均具有激活 Nrf2/HO-1 通路的作用, 可以减轻哮喘炎症和气道高反应性。

1.7 Notch 通路

Notch 通路主要由 Notch 基因编码的一类细胞表面受体组成, 它们调节多种生物细胞的发育。Notch 信号影响祖细胞的分化、细胞凋亡、细胞增殖及细胞边界的形成。肺组织中 Notch 配体最为丰富, 其信号传导对肺组织影响较为明显。Notch 信号通路对气道高反应性、气道炎症、气道重塑均具有正性作用^[50]。有研究者对 Notch 通路与哮喘疾病的蛋白进行了一些研究。胡美^[51]利用 Notch 抑制剂干预哮喘小鼠后发现, 其肺组织中胶原纤维减少, 有助于缓解气道重塑。

1.8 STAT 通路

STAT 被磷酸化后, 发生聚合成为同源或异源二聚体形式的、活化的转录激活因子, 进入胞核内与靶基因启动子序列的特定位置结合, 促进其转录。JAK/STAT 信号通路是一种重要的细胞因子信号转导通路。当 IL-13 与受体结合时, JAK 被激活, 从而激活 STAT6 在细胞质中的磷酸化。研究表明 IL-13 是 JAK/STAT6 通路激活的上游刺激因子并能诱导 STAT6 磷酸化。p-STAT6 参与杯状细胞的增殖分化, 导致黏液分泌过多。补肺平喘汤能够降低 JAK1、STAT6 mRNA 的表达, 从而有效改善哮喘动物模型中的炎症因子失衡^[52]。除此之外, 炎症因子/STAT 信号通路在哮喘发展改善中也起到相当重要的作用。益气温阳护卫法能够抑制哮喘大鼠 IL-4/STAT6

信号通路基因的表达,该作用是调节 Th1/Th2 细胞亚群趋于平衡的重要机制^[53]。

1.9 Wnt 通路

Wnt 信号传导通路广泛存在于生物体内,其可以调控细胞增殖、分化、凋亡、细胞极性及细胞的迁移和侵入,Wnt 信号通路炎症发生、新生血管形成、免疫功能的维持以及创伤愈合和组织再生有密切联系^[54]。Wnt 信号传导通路中,Wnt/ β -catenin 通路哮喘关系最为密切。 β -连环蛋白(β -catenin)是一种多功能的蛋白质。当 Wnt 通路激活后,它可从细胞间连接的复合物中脱离,进入细胞质,进一步进入细胞核影响基因的表达。 β -catenin 在 Wnt 信号途径中起细胞内信号转导的作用。当 Wnt/ β -catenin 通路激活时,哮喘大鼠气道平滑肌细胞迁移能力增强^[55]。树突状细胞^[56]以及白三烯受体拮抗剂^[57]、青蒿琥酯^[58]都可以通过抑制这一通路的过表达来减弱哮喘小鼠的气道炎症和重塑。

1.10 其他通路

除上述通路外,还有一些报道较少的通路在哮喘疾病的发病机制中可能起到了一定的作用。如心钠素(ANP)可以激活 ANP 信号通路从而调节哮喘小鼠体内免疫失衡^[59];IL-13 作用于 CD38/cADPR 通路调节气道平滑肌细胞^[60];化痰祛瘀疏肝法可以抑制 NGF-TrkA 信号通路缓解支气管哮喘^[61];定喘止咳汤通过下调 ARC/CCL-18 通路抑制哮喘患者气道重塑,减轻气道炎症反应^[62];加味小柴胡汤通过下调 Rho/Roc 通路的表达降低哮喘大鼠气道炎症和重塑^[63]等。

1.11 多通路交互作用

中药有一个重要的特点就是其作用的多通路、多靶点。近年来的研究显示,中药常通过双通路交互作用于哮喘。王金磊等^[64]研究显示,黄芪多糖抑制 NF- κ B/MAPK 信号通路改善哮喘大鼠气道炎症。Liu 等^[65]则指出高良姜素可以抑制 TGF- β 1 介导的活性氧(ROS)的生成以及 MAPK/Akt 的过度磷酸化,进而改善大鼠气道重塑。郑明显等^[66]发现红景天苷可以通过 NF- κ B/TGF- β 1 信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑。李宁等^[67]研究表明白芥子涂法穴位贴敷可能是通过降低 TGF- β -Erk1/2、p38 MAPK 途径抑制金属蛋白酶表达和活性,保护胞外基质细胞连接蛋白,起到防治过敏性支气管哮喘的作用。青蒿琥酯可以通过下调 PI3K 及 NF- κ B 的表达使 Akt 的活性下降,从而改善小鼠哮喘模型的气道炎症^[23]。

淫羊藿与女贞子共煎物可以抑制 JAKs/STATs 通路,同时协同激素治疗哮喘^[68]。

2 中药作用哮喘的通路-发病机制

以 2011 年 4 月至 2018 年 3 月中药单体及复作用于哮喘的通路研究文献 34 篇,绘制成中药作用哮喘“通路-发病机制”网络图(图 1)。对于气道炎症、气道高反应性以及气道重塑等不同的发病机制,中药可通过不同通路进行相应调节。与一种发病机制相关的作用通路包括:MAPK 通路及 STAT 通路对气道炎症产生作用;PI3K 通路、TGF- β 通路、MMP-9 通路以及 Notch 通路对气道重塑产生作用。与 2 种发病机制相关的通路包括:Nrf2/HO-1 通路对气道炎症和气道高反应性产生作用;Wnt 通路对气道炎症和重塑产生作用。与 3 种发病机制均相关的只有 NF- κ B 通路。可见,中药通过多种路信号通路的调节,对哮喘的 3 种发病机制均有干预作用。

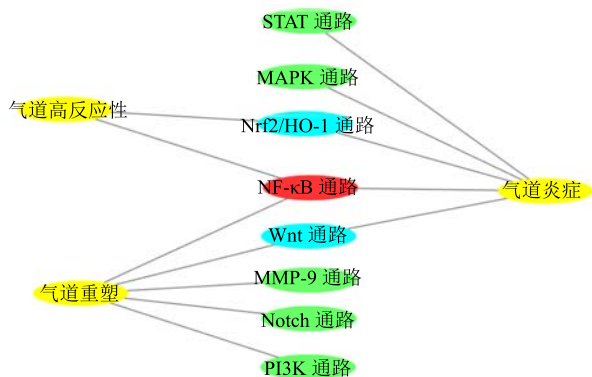


图 1 中药作用哮喘“通路-发病机制”网络

Fig. 1 Network diagram of “pathway-pathogenesis” of CMM in treatment of asthma

3 结语与展望

中药较化学药具有作用温和、作用持续时间长、治疗成本低等优势,特别适用于需长期治疗的慢性疾病。但相较于化学药的作用靶点明确、机制清楚,已上市中成药以及常用方剂的机制不明已经成为其进一步应用的短板。本文对中药干预哮喘的信号通路进行了综述,干预的通路涉及 MAPK 通路、PI3K 通路、NF- κ B 通路、TGF- β 通路、MMP-9 通路、Nrf2/HO-1 通路、STAT 通路以及 Wnt 通路。其中,对 MAPK 通路、NF- κ B 通路以及 TGF- β 通路的研究较多,而 MAPK 通路、PI3K 通路、MMP-9 通路、Nrf2/HO-1 通路、STAT 通路以及 Wnt 通路的研究相

对较少。此外,本文还对信号通路与发病机制的关系进行了分析,进一步证明了中药对哮喘多成分、多靶点、多机制的干预特点。

然而,中药对哮喘的药效作用机制研究方面还存在一些不足,体现在目前的研究主要集中在中药单体化合物或提取物上,对临床应用广泛,疗效确切的中成药,如桂龙平喘颗粒、苏黄止咳胶囊等,研究相对较少。同时,中药对于 Notch 通路的研究还未见报道。此外,目前哮喘的临床治疗仍以化学药为主,而中药应用相对较少。但化学药容易产生副作用、长时间使用常引起耐药性。中药作用温和、副作用小,特别适用于需长期治疗的慢性疾病。因此,在后续研究中应充分挖掘和发挥中医药在哮喘防治上的优势,深入研究临床上疗效确切的中成药和中药经典名方对哮喘的干预机制,加快中药治疗哮喘的新药研发。

参考文献

- [1] Liang X, Wang J, Chen W, *et al.* Inhibition of airway remodeling and inflammation by isoforskolin in PDGF-induced rat ASMCs and OVA-induced rat asthma model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 275-286.
- [2] 冯晓凯. 我国支气管哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [3] 王雪梅, 王 玲. 2005—2014 年中国儿童哮喘与过敏体质、家族史、被动吸烟病例对照研究的 Meta 分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(6): 1351-1354.
- [4] 高 阳, 陈 红. 慢性气道炎症性疾病患者外周血 Th17 细胞及白细胞介素 8 表达水平及其临床意义 [J]. *四川生理科学杂志* 2018, 40(1): 12-14.
- [5] 王雅娟, 朱慧志, 孔献春, 等. 川芎嗪改善哮喘大鼠气道高反应性的作用观察 [J]. *中成药*, 2014, 36(4): 834-837.
- [6] Humbles A A, Lloyd C M, McMillan S J, *et al.* A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling [J]. *Science*, 2004, 305(5691): 1776-1779.
- [7] Zong D, Ouyang R, Li J, *et al.* Notch signaling in lung diseases: Focus on Notch1 and Notch3 [J]. *Therap Adv Resp Dis*, 2016, 10(5): 468-484.
- [8] Koopmans T, Gosens R. Revisiting asthma therapeutics: Focus on WNT signal transduction [J]. *Drug Discov Today*, 2017, 23(1): 49-62.
- [9] 石 岩, 孙 萍. 细胞外信号调节激酶通道与支气管哮喘的研究进展 [J]. *实用临床医学*, 2013, 14(7): 137-139.
- [10] 高莉娟, 赵 霞. STAT1 与支气管哮喘及中医药干预作用的研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 41(6): 1262-1263.
- [11] Alam R, Gorska M M. Mitogen-activated protein kinase signalling and ERK1/2 bistability in asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(2): 149-159.
- [12] 张震坤, 邓暖繁, 李倩雯, 等. 基于 MAPK 信号转导通路的银杏苦内酯调控哮喘小鼠 Th1/Th2 免疫偏移的机制研究 [J]. *海峡药学*, 2015, 27(6): 36-37.
- [13] 臧明月, 韩玉生, 李东东, 等. 麦门冬汤对哮喘模型大鼠 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK 蛋白表达的影响 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017(23): 2746-2747.
- [14] 李良昌, 朴红梅, 秦向征, 等. 羌活提取物对哮喘小鼠 Th1/Th2 细胞平衡的影响及其对 p38 信号通路的作用 [J]. *解剖学报*, 2013, 44(6): 819-823.
- [15] 延光海, 金光玉, 李良昌, 等. 桦褐孔菌乙醇提取物在小鼠哮喘模型中对 p38 MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(8): 1067-1070.
- [16] 李良昌, 秦向征, 李光昭, 等. 黑米花色苷提取物在小鼠哮喘模型中对 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的影响 [J]. *解剖学报*, 2012, 43(1): 38-41.
- [17] 韩 超, 杨 柳, 张秋玲, 等. 黄芩苷对哮喘大鼠 p38 MAPK 信号通路影响初探 [J]. *广州医药*, 2016, 47(4): 5-9.
- [18] 史锁芳, 刘 丽, 黄 辉, 等. 祛风宣痹方对哮喘豚鼠 p38 MAPK 信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(9): 2441-2443.
- [19] 张羽飞, 徐红纳, 黄 伟, 等. 川贝母对哮喘模型小鼠气道炎症及 ERK/MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国药房*, 2018, 29(3): 343-348.
- [20] 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/p38MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(2): 104-109.
- [21] 余建玮, 薛汉荣, 喻强强, 等. 罂粟汤对哮喘大鼠气道重塑细胞增殖信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(12): 5339-5341.
- [22] Liu D, Pan J, Zhao D, *et al.* MicroRNA-223 inhibits deposition of the extracellular matrix by airway smooth muscle cells through targeting IGF-1R in the PI3K/Akt pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 744-752.
- [23] Cheng C, Ho W E, Goh F Y, *et al.* Anti-malarial drug artesunate attenuates experimental allergic asthma via inhibition of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20932.
- [24] Yang N, Zhang H, Cai X X, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate inhibits inflammation and epithelial-mesenchymal transition through the PI3K/AKT pathway via upregulation of PTEN in asthma [J]. *Int J Mol*, 2018, 41(2): 818-828.
- [25] Yang X, Li Y, He Y, *et al.* Cordycepin alleviates airway

- hyperreactivity in a murine model of asthma by attenuating the inflammatory process [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(2): 401-408.
- [26] 陈伟, 马磊, 杨立山. 甘草次酸对哮喘大鼠的抗氧化应激作用及 NF- κ B 信号通路的调控 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2016, 51(6): 762-765.
- [27] 王俊琴, 马福成, 田卫斌, 等. 椒目油 A2 对不同时相哮喘小鼠肺组织 NF- κ B 信号通路及炎症因子表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(6): 1120-1126.
- [28] 熊友谊, 时维静, 俞浩, 等. 紫花前胡苷抑制哮喘小鼠气道炎症反应和 NF- κ B 信号传导通路 [J]. 基础医学与临床, 2014, 34(5): 690-694.
- [29] Goh F Y, Upton N, Guan S, *et al.* Fisetin, a bioactive flavonol, attenuates allergic airway inflammation through negative regulation of NF- κ B [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 679(1/3): 109-116.
- [30] Oh S W, Cha J Y, Jung J E, *et al.* Curcumin attenuates allergic airway inflammation and hyper-responsiveness in mice through NF- κ B inhibition [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(3): 414-421.
- [31] Bao Z, Guan S, Cheng C, *et al.* A novel antiinflammatory role for andrographolide in asthma via inhibition of the nuclear factor- κ B pathway [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 179(8): 657-665.
- [32] Chen M, Lv Z, Zhang W, *et al.* Triptolide suppresses airway goblet cell hyperplasia and Muc5ac expression via NF- κ B in a murine model of asthma [J]. *Mol Immunol*, 2015, 64(1): 99-105.
- [33] Xiong Y, Wang J, Wu F, *et al.* Effects of ($\pm$)-praeurptorin A on airway inflammation, airway hyperresponsiveness and NF- κ B signaling pathway in a mouse model of allergic airway disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 683(1/3): 316-324.
- [34] 杨今实, 金香, 孙天一, 等. 朝医麻黄定喘汤对哮喘小鼠 MAPKs/NF- κ B/VEGF 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4146-4149.
- [35] 臧明月, 韩玉生, 侯志涛, 等. 麦门冬汤对哮喘模型大鼠 NF- κ B 蛋白表达及炎症细胞因子的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017(22): 2746-2747.
- [36] Lee H Y, Kim I K, Yoon H K, *et al.* Inhibitory effects of resveratrol on airway remodeling by transforming growth factor- β /Smad signaling pathway in chronic asthma model [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(1): 25-34.
- [37] 戴欢, 张维溪, 贺孝良, 等. 黄芪在哮喘大鼠气道重塑模型中对 TGF- β 1/Smad3 信号通路的调控 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12): 2494-2498.
- [38] 李厚忠, 高照渝, 黄伟, 等. 中药川贝母对哮喘模型小鼠 MMP-2, MMP-9 和 TIMP-1 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4180-4186.
- [39] Zhenghai Q U, Yang Z, Chen L, *et al.* Inhibition airway remodeling and transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway by astragalus extract in asthmatic mice [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(4): 564-572.
- [40] Xiong Y Y. The effects of ($\pm$)-praeurptorin A on airway inflammation, remodeling and transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway in a murine model of allergic asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 392-400.
- [41] Chen M, Lv Z, Jiang S. The effects of triptolide on airway remodelling and transforming growth factor- β 1/Smad signalling pathway in ovalbumin-sensitized mice [J]. *Immunology*, 2011, 132(3): 376-384.
- [42] 杨帆, 易桂生. 小青龙汤对哮喘大鼠 TGF- β 1/Smad3 信号通路的影响 [J]. 河南中医, 2014, 34(6): 1041-1043.
- [43] 崔勇, 李世明, 金燕, 等. 人参皂苷 Rh₂ 通过 VEGF/MMP-9 信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 1932-1935.
- [44] 王爱华, 赵霞, 董盈妹, 等. 固本防哮饮对支气管哮喘缓解期小鼠肺组织 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 蛋白的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(1): 183-186.
- [45] Liu L, Shang Y, Li M, *et al.* Curcumin ameliorates asthmatic airway inflammation by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(5): 520-529.
- [46] Ye P, Yang X L, Chen X, *et al.* Hyperoside attenuates OVA-induced allergic airway inflammation by activating Nrf2 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44: 168-173.
- [47] Shin I S, Hong J, Jeon C M, *et al.* Diallyl-disulfide, an organosulfur compound of garlic, attenuates airway inflammation via activation of the Nrf-2/HO-1 pathway and NF- κ B suppression [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 62(12): 506-513.
- [48] Lee M H, Han M H, Lee D S, *et al.* Morin exerts cytoprotective effects against oxidative stress in C2C12 myoblasts via the upregulation of Nrf2-dependent HO-1 expression and the activation of the ERK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(2): 399-408.
- [49] 牛英豪, 刘刚, 冯青, 等. 血必净对卵清蛋白诱导哮喘小鼠上气道氧化损伤的保护作用 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1711-1716.
- [50] 荣恒漠, 陈毅斐, 李淑华, 等. Notch 信号通路在肺组织的传导及哮喘中的作用 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(6): 1129-1132.

- [51] 胡 美, 许欣婷, 李红梅, 等. Notch 信号通路调控哮喘小鼠气道上皮纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(5): 781-786.
- [52] 孙 洋, 闵冬雨. 补肺平喘汤对支气管哮喘大鼠 Th1/Th2 失衡及 JAK/STAT 信号通路影响 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(10): 1039-1041.
- [53] 余建玮, 薛汉荣, 洪广祥, 等. 益气温阳护卫法对哮喘大鼠 IL-4/STAT6 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 7(12): 1082-1084.
- [54] 张 遥, 任秀智, 韩金祥. Wnt 信号通路与人疾病相关性的研究进展 [J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(1): 81-86.
- [55] 张 勇, 王晓芬. Wnt/ β -catenin 信号通路对哮喘大鼠气道平滑肌细胞迁移能力的影响 [J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(9): 643-647.
- [56] 杨 侠, 张进召, 张 洁, 等. 树突状细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路对哮喘小鼠气道变态反应性炎症的调控作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2017, 38(3): 416-421.
- [57] 蒋 昱, 黄传君, 李 泽, 等. 白三烯受体拮抗剂通过 Wnt/ β -catenin 信号通路影响哮喘小鼠气道重塑机制的研究 [J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(3): 226-230.
- [58] 姚孝昆, 万玉峰, 郑玉龙. 青蒿琥酯抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路和改善大鼠哮喘模型气道炎症及气道重塑关系的研究 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(9): 151-156.
- [59] 高 远, 曾锦荣, 马礼兵, 等. 心房钠尿肽信号通路在小鼠支气管哮喘发病中的作用及其机制 [J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(4): 291-298.
- [60] Deshpande D A, White T A, Dogan S, *et al.* CD38/cyclic ADP-ribose signaling: Role in the regulation of calcium homeostasis in airway smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(5): 773-788.
- [61] 张新光, 刘 芳, 薛 征, 等. 化痰祛瘀疏肝法预防性干预对哮喘小鼠 NGF-TrkA 信号通路的影响 [J]. 世界中医药, 2013, 8(6): 652-655.
- [62] 韩 奔, 黄梓燕. 吸入剂联合定喘止咳汤治疗对咳嗽变异性哮喘患者气道重塑、炎症及 PARC/OOL-18 通路的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1052-1055.
- [63] 赵克明, 鞠宝兆, 曲妮妮, 等. 加味小柴胡汤对哮喘大鼠 Rho/Rcok 信号传导通路的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 500-503.
- [64] 王金磊, 李承德, 孙宏伟, 等. 黄芪多糖抑制 NF- κ B/MAPK 信号通路和改善哮喘大鼠气道炎症的作用 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(4): 489-493.
- [65] Liu Y N, Zha W J, Ma Y, *et al.* Galangin attenuates airway remodelling by inhibiting TGF- β 1-mediated ROS generation and MAPK/Akt phosphorylation in asthma [J]. 2015, 5(5): 1-13.
- [66] 郑明显, 金哲悟, 朴红梅, 等. 红景天苷通过 NF- κ B/TGF- β 1 信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑的实验研究 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2511-2516.
- [67] 李 宁, 刘玉丽, 花 梦, 等. 白芥子涂法穴位贴敷调控 TGF β /MAPK/MMPs 通路保护过敏性哮喘豚鼠气道上皮屏障作用的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1416-1419.
- [68] 唐秀凤, 李晓曦, 年宏蕾, 等. 淫羊藿女贞子影响激素干预哮喘大鼠与炎性因子相关的 pJAKs/pSTATs 的研究 [J]. 环球中医药, 2018, 11(2): 172-177.