

荆防颗粒通过调控肺-肠轴及 NOD-NF- κ B 信号通路改善哮喘模型小鼠气道炎症和气道重塑

焦旭¹, 杨文龙¹, 韩延忠², 谭玉军², 李市荣², 姚方方², 潘成龙³, 王颖³, 张贵氏², 姚景春^{1,2*}, 卢小艳^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 鲁南制药集团股份有限公司 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 山东 临沂 276006

3. 中国海洋大学, 山东 青岛 266000

摘要: 目的 基于肺-肠轴探讨荆防颗粒对哮喘模型小鼠气道炎症和气道重塑的干预作用, 并阐明其潜在分子机制。方法 将 BALB/c 小鼠随机分为对照组、模型组及荆防颗粒低、中、高剂量 (1、2、4 g/kg) 组和地塞米松 (1 mg/kg) 组, 通过 ip 卵清蛋白/氢氧化铝建立小鼠哮喘模型, 给药干预后, 检测血清中 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和肺组织中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 水平; 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE)、PAS 和 Masson 染色检测小鼠肺组织病理变化; 免疫组化检测肺组织黏蛋白 5AC (mucin 5AC, MUC5AC) 蛋白表达; Western blotting 检测肺组织转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) /Smad2/3 通路、NOD-核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路和肠道屏障相关蛋白表达; 结合 16S rRNA 测序、非靶向代谢组学及蛋白质组学从多组学层面系统解析荆防颗粒干预哮喘的潜在机制。结果 与模型组比较, 荆防颗粒显著降低哮喘模型小鼠血清中 TNF- α 和肺组织中 IL-1 β 、IL-6 水平 ($P < 0.01$), 升高血清中 IFN- γ 水平 ($P < 0.01$), 明显减轻肺组织炎症细胞浸润, 减少肺组织 MUC5AC 表达, 抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路激活, 从而减轻气道黏液分泌和气道重塑。多组学分析结果进一步表明, 荆防颗粒可上调 Occludin、Claudin1 和 ZO-1 的表达, 促进肠道屏障修复, 并调节肠道菌群失衡及粪便代谢紊乱, 同时抑制 NOD-NF- κ B 信号通路异常激活。结论 荆防颗粒可能通过修复肠道屏障功能、改善肠道菌群结构、纠正粪便代谢紊乱, 并调控 NOD-NF- κ B 信号通路, 进而改善哮喘小鼠气道炎症与气道重塑。

关键词: 荆防颗粒; 哮喘; 肠道菌群; 肠-肺轴; 代谢组学; NOD-NF- κ B 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)11-4238-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.11.014

Jingfang Granules alleviate airway inflammation and airway remodeling in asthmatic mice by regulating lung-gut axis and NOD-NF- κ B signaling pathway

JIAO Xu¹, YANG Wenlong¹, HAN Yanzhong², TAN Yujun², LI Shirong², YAO Fangfang², PAN Chenglong³, WANG Ying³, ZHANG Guimin², YAO Jingchun^{1,2}, LU Xiaoyan²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formula and Modern Chinese Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi, 276006, China

3. Ocean University of China, Qingdao 266000, China

Abstract: Objective To investigate the intervention effect of Jingfang Granules (荆防颗粒) on airway inflammation and airway remodeling in asthmatic mice based on lung-gut axis, and elucidate the underlying molecular mechanism. **Methods** BALB/c mice were randomly divided into control group, model group, Jingfang Granules low-, medium-, high-dose (1, 2, 4 g/kg) groups and dexamethasone (1 mg/kg) group. A mouse asthma model was established by ip ovalbumin/aluminum hydroxide. After drug intervention, levels of interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum and interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 in lung tissue were detected. Hematoxylin-

收稿日期: 2026-01-24

基金项目: 山东省重点研发计划 (重大科技创新工程) 项目 (2021CXGC010508)

作者简介: 焦旭, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: jx3028174786@163.com

*通信作者: 卢小艳, 工程师, 主要从事免疫药理学研究。E-mail: xylyu2021@163.com

姚景春, 研究员, 主要从事创新药物研发。E-mail: yaojingchun@yeah.net

eosin (HE), PAS and Masson staining were used to detect pathological changes in lung tissue of mice. Immunohistochemistry was used to detect mucin 5AC (MUC5AC) protein expression in lung tissue. Western blotting was used to detect the expressions of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/Smad2/3 pathway, NOD nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in lung tissue and intestinal barrier related proteins. 16S rRNA sequencing, untargeted metabolomics and proteomics analyses were integrated to systematically explore the potential mechanism of Jingfang Granules in asthma intervention from a multi-omics perspective. **Results** Compared with model group, Jingfang Granules significantly reduced the levels of TNF- α in serum and IL-1 β , IL-6 in lung tissue of asthma model mice ($P < 0.01$), increased the level of IFN- γ in serum ($P < 0.01$), significantly reduced the infiltration of inflammatory cells in lung tissue, decreased the expression of MUC5AC in lung tissue, inhibited the activity of TGF- β 1/Smad2/3 signaling pathway, thereby alleviating airway mucus secretion and airway remodeling. The results of multi-omics analysis further indicated that Jingfang Granules could upregulate the expressions of Occludin, Claudin1 and ZO-1, promote intestinal barrier repair, regulate gut microbiota imbalance and fecal metabolic disorders, and inhibit the abnormal activation of the NOD-NF- κ B signaling pathway. **Conclusion** Jingfang Granules may ameliorate airway inflammation and airway remodeling in asthmatic mice by repairing intestinal barrier function, improving gut microbiota structure, correcting fecal metabolic disorders, and modulating NOD-NF- κ B signaling pathway.

Key words: Jingfang Granules; asthma; gut microbiota; lung-gut axis; metabolomics; NOD-NF- κ B signaling pathway

哮喘是一种慢性气道炎症,发病原因极其复杂,主要涉及遗传因素和环境因素。当前,哮喘的治疗主要依靠吸入类固醇(单独或与长效支气管扩张剂联合使用)、生物制剂和现代过敏原免疫疗法^[1],虽然这些药物在哮喘发作期可以有效缓解哮喘的症状,但是在治疗过程中常伴随不同程度的不良反应。研究表明,长期使用皮质激素类药物如地塞米松可能引起激素依赖和免疫抑制等不良反应^[2-3]。因此,寻求一种安全有效的治疗方案极为迫切。

传统中医治疗哮喘历史悠久,对哮喘的防治具有独特优势。荆防颗粒源自古代名方《摄生众妙方》,由荆芥、防风、羌活、独活、柴胡、前胡、川芎、枳壳、茯苓、桔梗、甘草 11 味中药组成,常应用于治疗风寒感冒。现代研究表明,荆防颗粒不仅可用于改善急性肺炎、急性肺损伤等^[4-5],还可通过调节内质网应激信号通路缓解卵清蛋白诱导的过敏性鼻炎^[6],并通过调控肠道菌群及纠正代谢紊乱改善急性肺损伤及低温高湿环境下小鼠的炎症与免疫异常^[7-9]。以上研究提示荆防颗粒具有多层次免疫调控作用,为其在哮喘防治中的应用提供了理论依据。本研究采用卵清蛋白/氢氧化铝诱导的哮喘小鼠模型,评估荆防颗粒改善哮喘的药效及潜在作用机制。同时结合多组学方法探讨荆防颗粒改善哮喘的关键通路及调节肠道菌群及粪便代谢紊乱的关键代谢物和菌群,基于肺-肠轴解析荆防颗粒改善哮喘的作用机制,并为荆防颗粒治疗哮喘提供系统性的科学依据。

1 材料

1.1 动物

120 只 SPF 级雌性 BALB/c 小鼠,6 周龄,体质量 18~22 g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公

司,许可证号 SCXK(鲁)2022-0006。小鼠饲养于鲁南制药集团股份有限公司新药药理中心屏障区小鼠实验室,动物使用许可证号 SYXK(鲁)20230023。饲养条件为室温 20~26 °C,日温差 \leq 4 °C,相对湿度 30%~70%,人工照明,12 h/12 h 明暗交替,喂养 SPF 小鼠生长繁殖饲料,自由进食饮水。动物实验经鲁南制药集团股份有限公司动物伦理委员会批准(批准号 AN-IACUC-2024-119)。

1.2 药品与试剂

荆防颗粒(国药准字 Z37020357,批号 0012301078)由山东新时代药业有限公司提供;地塞米松磷酸钠注射液(国药准字 H37021969,批号 N24012511)由辰欣药业股份有限公司提供;卵清蛋白(批号 A5503)、氢氧化铝(批号 239186)、黏蛋白 5AC(mucin 5AC, MUC5AC)抗体(批号 ZMS1133)购自美国 Sigma 公司;IkB 激酶 α/β (IkB kinase α/β , IKK α/β)抗体(批号 ab194528)、Occludin 抗体(批号 ab216327)、Claudin1 抗体(批号 ab307692)、ZO-1 抗体(批号 ab276131)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)抗体(批号 ab215715)购自英国 Abcam 公司;核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)抗体(批号 8242S)、p-NF- κ B 抗体(批号 3033S)、核因子- κ B 抑制蛋白 α (nuclear factor- κ B inhibitor α , IKB α)抗体(批号 15595S)、p-IKB α 抗体(批号 2859S)、p-IKK α/β 抗体(批号 2697S)、受体相互作用蛋白 2(receptor-interacting protein 2, RIP2)抗体(批号 4142S)、Smad2/3 抗体(批号 8685S)、p-Smad2/3 抗体(批号 8828S)购自美国 CST 公司;NOD2 抗体(批号 14-5858-81)购自美国 Thermo Fisher Scientific

公司; β -actin 抗体(批号 AF0003)、HRP 标记的山羊抗小鼠抗体(批号 A0216)、HRP 标记的山羊抗兔抗体(批号 A0208)、蛋白定量试剂盒(批号 P0009)购自上海碧云天生物技术有限公司; 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ) ELISA 试剂盒(批号分别为 SEA133Mu、HEA049Mu)购自武汉云克隆科技股份有限公司; BD CBA 小鼠/大鼠可溶性蛋白缓冲液试剂盒(批号 558266)购自美国 BD Biosciences 公司; 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒、PAS 染色试剂盒、Masson 染色试剂盒(批号分别为 G1120、G1281、G1340)购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 仪器

ChemiScope 6200 型化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司); DYY-6D 型电泳仪、DYCZ-40D 型转移槽(北京六一生物科技有限公司); Multiskan FC 型酶标仪、Herio Scientific LTQ-Oribtrap 高分辨率质谱联用仪、Vanquish 超高效液相色谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 倒置荧光显微镜(意大利 OPTIKA 公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药

BALB/c 小鼠适应性饲养 7 d 后, 随机分为对照组、模型组及荆防颗粒低、中、高剂量(1、2、4 g/kg, ig 给药)组和地塞米松(1 mg/kg, ip 给药)组, 每组 20 只。参考文献方法^[10]建立哮喘模型, 除对照组 ip 生理盐水外, 其余小鼠于第 1、8、15 天 ip 0.2 mL 混合致敏液(含 1 mg/mL 卵清蛋白和 5 mg/mL 氢氧化铝, 使用生理盐水配制)。从第 22 天开始, 采用 1% 卵清蛋白混悬液(含 10 mg/mL 卵清蛋白, 使用生理盐水配制)雾化激发, 每天 30 min, 持续 1 周。在雾化激发后小鼠出现腹式呼吸、呼吸频率加快、点头样呼吸等哮喘典型症状, 说明哮喘模型成功建立。每日雾化前 1 h 给药, 第 29 天麻醉小鼠, 解剖取材。

2.2 ELISA 检测小鼠血清中 TNF- α 和 IFN- γ 水平

小鼠麻醉后解剖取血, 离心取血清, 按照 ELISA 试剂盒说明书测定 TNF- α 和 IFN- γ 水平。

2.3 肺组织中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-6 水平的检测

取小鼠肺组织, 加入组织裂解液, 制备组织匀浆。按照 CBA 试剂盒说明书, 将样品或标准品与包被有特异性抗体的荧光微珠混合孵育, 随后加入 PE 标记的检测抗体继续反应。洗涤去除未结合的抗体

后, 采用流式细胞仪检测。

2.4 Western blotting 检测结肠组织肠道屏障相关蛋白及肺组织 TGF- β 1/Smad2/3、NOD-NF- κ B 通路相关蛋白表达

无菌取小鼠新鲜肺组织与结肠组织, 用预冷 PBS 缓冲液冲洗, 用滤纸吸干水分, 将组织剪成小块, 放入预冷离心管中, 将预先配制好的试剂(RIPA 裂解液-蛋白酶抑制剂-磷酸酶抑制剂 100:1:2)加入离心管中, 组织匀浆后于冰上裂解 30 min, 离心取上清液, 用 BCA 法定量。加入上样缓冲液, 沸水浴 10 min 使蛋白变性。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶封闭, 一抗孵育过夜; 洗膜后, 加入 HRP 标记的二抗, 室温孵育 2 h; 洗膜后, 加入 ECL 化学发光试剂显影, 利用 ImageJ 软件分析条带灰度值。

2.5 免疫组化检测肺组织 MUC5AC 的表达

取小鼠肺组织, 4% 多聚甲醛固定, 二甲苯透明, 梯度乙醇脱水, 经石蜡包埋后制作组织石蜡切片。切片脱蜡水化, 加入抗原修复液微波煮沸进行抗原修复, 取出切片自然冷却。滴加 3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶, 5% 牛血清白蛋白封闭非特异性结合。滴加一抗, 4 °C 孵育过夜。切片复温, PBST 洗涤后滴加二抗, 37 °C 孵育 2 h。PBST 洗涤后滴加 DAB 显色液, 室温避光显色并于显微镜下观察, 显色完成后蒸馏水冲洗终止反应。苏木素复染细胞核、盐酸乙醇分化、脱水, 中性树胶封片, 于显微镜下观察并拍照。

2.6 HE、PAS 和 Masson 染色检测肺组织病理变化

取小鼠肺组织, 4% 多聚甲醛固定 48 h, 脱水后石蜡包埋, 并切成 4~5 μ m 厚的切片。肺组织切片按照 HE、PAS、Masson 染色试剂盒操作步骤进行染色, 于显微镜下观察并拍照, 根据炎症浸润程度、胶原面积占比、杯状细胞数量等指标进行评分。

2.7 肠道菌群 16S rRNA 测序分析

无菌条件下分别收集对照组、模型组及荆防颗粒高剂量组小鼠新鲜粪便样本, 采用粪便 DNA 提取试剂盒提取样本 DNA, 分别检测 DNA 浓度与纯度, 并通过琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 条带完整性; 随后针对细菌 16S rRNA 基因 V3~V4 高变区进行 PCR 扩增, 扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定后回收目的片段并纯化, 对纯化产物进行定量检测; 将纯化后的 PCR 产物调整至适宜浓度构建双端测序文库, 于 Illumina 高通量测序平台上机测序, 并对菌群结构和物种组成进行分析与可视化。

2.8 粪便代谢组学分析

2.8.1 样本处理 精确称取小鼠粪便 50 mg, 加入 20 倍体积的甲醇-水 (3:1) 混合溶液, 经充分研磨、振荡及超声处理后, 于-50 °C 冰箱静置 1 h, 取出涡旋混匀, 在 4 °C 条件下离心 15 min, 吸取上清液转移至进样小瓶中, 用于后续代谢组学分析, 同时设置组内质控与总质控样品, 以保障实验重复性及检测数据的可靠性。

2.8.2 色谱条件 采用 Vanquish 超高效液相色谱仪, Waters Acquity UPLC HSS T3 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm), 流动相为含 5 mmol/L 乙酸铵和 5 mmol/L 乙酸的水溶液 (A)-乙腈 (B), 梯度洗脱: 0~0.7 min, 体积流量 0.35 mL/min, 99%A; 0.7~9.5 min, 体积流量 0.35 mL/min, 99%~1%A; 9.5~10.5 min, 体积流量 0.35~0.50 mL/min, 1%A; 10.5~11.0 min, 体积流量 0.5 mL/min, 1%A; 11.0~11.1 min, 体积流量 0.50~0.35 mL/min, 1%A; 11.1~12.0 min, 体积流量 0.35 mL/min, 1%~99%A; 12.0~15.0 min, 体积流量 0.35 mL/min, 99%A。柱温 40 °C; 进样量 2 μL。

2.8.3 质谱条件 采用 QE Orbitrap 型串联质谱仪, 采用正、负离子模式检测, 采集范围为 m/z 80~1 200, 采集时间为 0~15 min。质谱参数: 加热电喷雾离子源, 离子源温度 350 °C, 辅助器加热温度 200 °C; 电离源正电压 4 kV, 负电压 3.6 kV; 鞘气和辅助气均为高纯氮气 (体积分数 >99.99%); 鞘气体积流量 40 arb, 辅助气体积流量 20 arb。数据采集采用傅里叶变换高分辨全扫方式、数据依赖性 DDA-MS2 多种采集策略, 碰撞诱导裂解条件。

2.9 肺组织蛋白质组学分析

取小鼠肺组织, 加入适量蛋白裂解液, 低温研磨, 冰上裂解, 离心取上清, 采用 BCA 法测定蛋白

浓度。采用配备纳米电喷雾离子源的超高效液相色谱系统联用高分辨质谱仪对蛋白质进行分离和分析。按照 Sun 等^[11]的方法和参数进行蛋白质组学研究。

2.10 肠道菌群、粪便代谢标志物与肺组织差异表达蛋白的相关性分析

为阐明肠道菌群、粪便代谢标志物与肺组织差异表达蛋白之间的相互作用关系, 基于筛选得到的差异菌群、差异代谢物及肺组织差异表达蛋白, 采用 Pearson 相关分析进行相关性评估。随后利用 Cytoscape 软件构建并可视化相关性网络, 以揭示多组学层面的潜在关联机制。

2.11 统计学分析

使用 GraphPad 软件进行统计学分析。数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。采用 Pearson 相关性分析进行多组学相关性评估, 随后利用 Cytoscape 软件构建并可视化相关性网络。

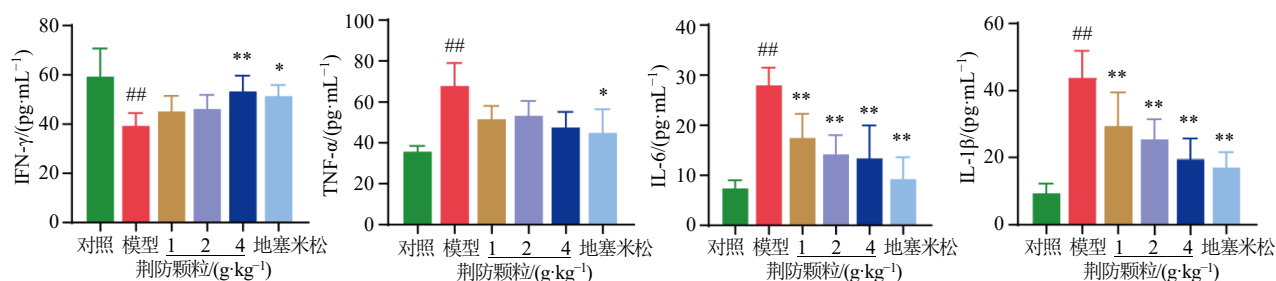
3 结果

3.1 荆防颗粒降低哮喘小鼠体内炎症水平

哮喘作为一种慢性气道炎症性疾病, 其发生及发展过程中涉及多种细胞因子的协同作用, 包括 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 和 IL-6 等^[12], 在哮喘的病理过程和气道炎症及重塑中发挥重要作用^[13-15]。如图 1 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠血清中 IFN- γ 水平显著降低 ($P < 0.01$), 血清中 TNF- α 以及肺组织匀浆中 IL-6、IL-1 β 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组小鼠肺组织匀浆中 IL-6、IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.01$), 荆防颗粒高剂量组和地塞米松组小鼠血清中 IFN- γ 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 地塞米松组血清中 TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$)。

3.2 荆防颗粒对哮喘小鼠肺组织病理变化的影响

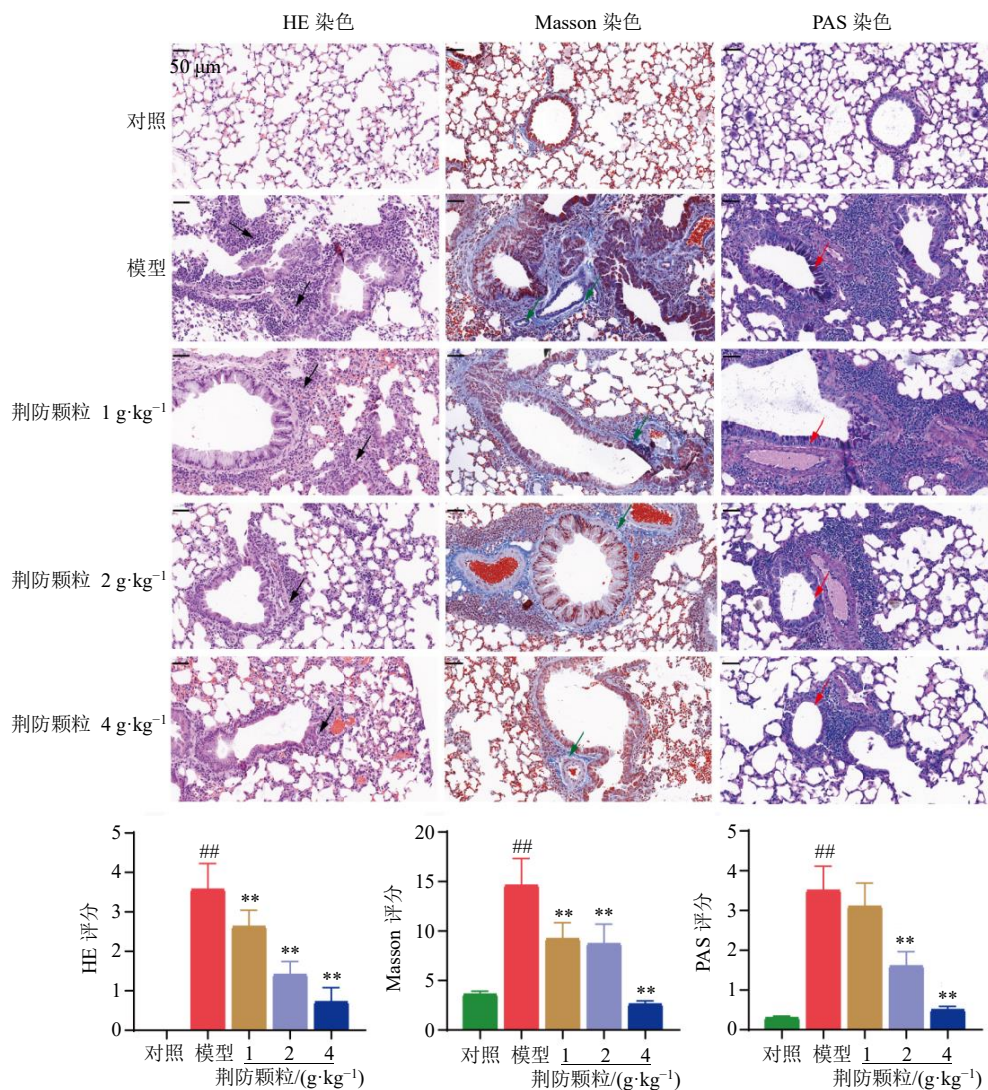
HE 染色结果 (图 2) 显示, 对照组小鼠肺泡结



与对照组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 下同。
 $^{\#}P < 0.05$ $^{\#\#}P < 0.01$ vs control group; $^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ vs model group, same as below figures.

图 1 荆防颗粒对哮喘小鼠血清中 IFN- γ 、TNF- α 及肺组织中 IL-6、IL-1 β 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 1 Effect of Jingfang Granules on levels of IFN- γ , TNF- α in serum and IL-6, IL-1 β in lung tissue of asthmatic mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)



黑色箭头表示典型炎症浸润区域，绿色箭头表示典型基底膜增厚区域，红色箭头表示典型杯状细胞增生区域。

Black arrows indicate typical inflammatory cell infiltration areas, green arrows indicate representative regions of basement membrane thickening, red arrows indicate typical goblet cell hyperplasia areas.

图 2 荆防颗粒对哮喘小鼠肺组织病理变化的影响 (×40)

Fig. 2 Effect of Jingfang Granules on pathological changes of lung tissue in asthmatic mice (×40)

构正常，气道黏膜上皮及支气管管腔完整，炎症细胞浸润极少；模型组则表现为支气管管腔明显狭窄、基底膜增厚及大量炎症细胞浸润，提示显著病理损伤。各给药组较模型组病变程度均有不同程度缓解，其中荆防颗粒高剂量组结构恢复最接近对照组。与对照组比较，模型组 HE 评分显著升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，荆防颗粒各给药组 HE 评分显著降低 ($P < 0.01$)。

Masson 染色结果 (图 2) 显示，对照组小鼠肺组织气道及血管周围结构完整、胶原纤维沉积少且肺泡壁薄；模型组蓝染区域明显增多，伴肺泡结构变形及纤维组织大量增生，提示显著纤维化。各给

药组小鼠肺组织胶原纤维沉积均较模型组减少，以荆防颗粒高剂量组改善作用最为明显。与对照组比较，模型组 Masson 评分显著升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，荆防颗粒各给药组 Masson 评分显著降低 ($P < 0.01$)。

PAS 染色结果 (图 2) 显示，对照组杯状细胞形态正常、黏液分泌少；模型组杯状细胞形态异常，黏液大量分泌并阻塞气道，伴显著炎症细胞浸润。与模型组比较，各给药组杯状细胞黏液分泌减少、炎症浸润减轻，其中荆防颗粒高剂量组改善作用最为明显。与对照组比较，模型组 PAS 评分显著升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，荆防颗粒中、高剂量组

PAS 评分显著降低 ($P < 0.01$)。

3.3 荆防颗粒改善哮喘小鼠气道重塑并抑制黏液分泌

气道重塑和黏液分泌过度被认为是哮喘发生与发展的关键病理特征。在哮喘的慢性炎症过程中, TGF- β 1 通过激活 Smad 信号通路调控下游基因转录, 从而促进气道重塑, 因此 TGF- β 1/Smad2/3 通路被认为是介导气道重塑的重要分子机制之一^[16]。如图 3-A 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肺组织中 TGF- β 1 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$), p-Smad2/3/Smad2/3 值呈升高趋势; 与模型组比较, 荆防颗粒低、高剂量组小鼠肺组织中 TGF- β 1 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), 各给药组肺组织中 p-Smad2/3/Smad2/3 值呈降低趋势, 提示荆防颗粒可能通过抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路改善哮喘小鼠的气道重塑。MUC5AC 作为主要黏蛋白, 在哮喘中参与炎症驱动的黏液高分泌, 导致气道阻塞和气道功能损伤, 并与气道重塑密切相关。如图 3-B 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肺组织 MUC5AC 表达增加; 与模型组比较, 各给药组肺组织 MUC5AC

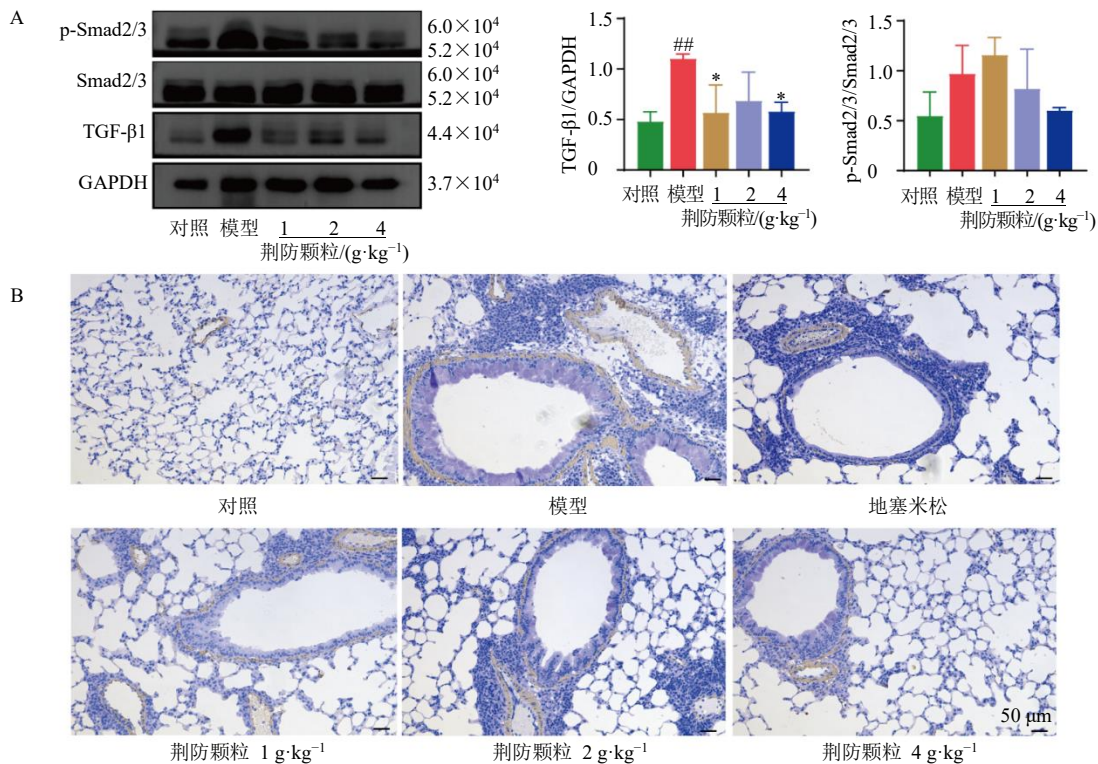
表达减少, 提示荆防颗粒能降低 MUC5AC 的异常表达, 从而缓解黏液分泌过多。

3.4 荆防颗粒改善哮喘小鼠肠道屏障功能

肠黏膜屏障功能在维持宿主与肠道微生物组的稳态中起关键作用^[17-18]。如图 4 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织肠道屏障蛋白 Claudin1、Occludin、ZO-1 的表达水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 荆防颗粒高剂量组小鼠结肠组织 Occludin、ZO-1 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), 荆防颗粒低剂量组 ZO-1 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 荆防颗粒各剂量组 Claudin1 蛋白表达水平呈升高趋势, 提示荆防颗粒能够改善哮喘小鼠肠道屏障功能。

3.5 荆防颗粒调节哮喘小鼠的肠道菌群失调

研究表明, 哮喘小鼠肠道屏障功能和肠道微生物群稳态遭到破坏^[9]。采用 16S rRNA 高通量测序技术对小鼠粪便微生物群落结构及组成特征进行检测。主坐标分析 (principal coordinate analysis, PCoA) 结果 (图 5-A) 显示, 对照组样本紧密聚集, 而模型组样本与对照组存在显著偏离, 荆防颗粒高



A-Western blotting 检测肺组织 TGF- β 1/Smad2/3 通路相关蛋白表达; B-免疫组化检测肺组织 MUC5AC 表达 ($\times 40$)。

A-expressions of TGF- β 1/Smad2/3 pathway related proteins in lung tissue detected by Western blotting; B-MUC5AC expression in lung tissue detected by immunohistochemistry ($\times 40$).

图 3 荆防颗粒改善哮喘小鼠气道重塑并抑制黏液分泌 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Jingfang Granules improve airway remodeling and inhibit mucus secretion in asthmatic mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

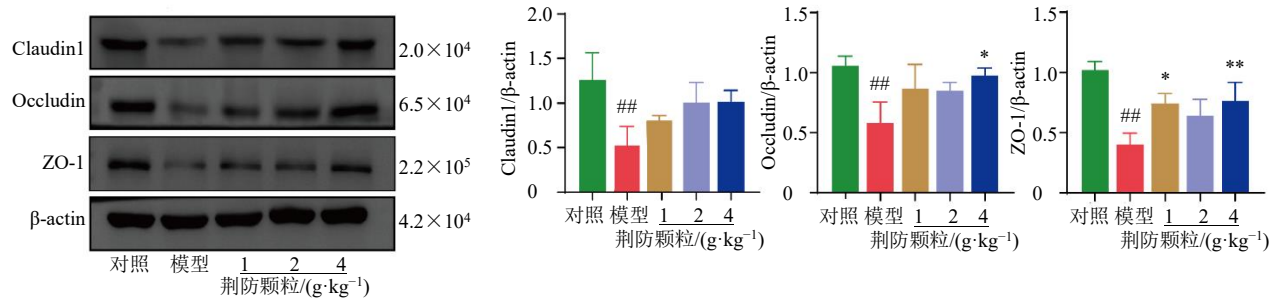
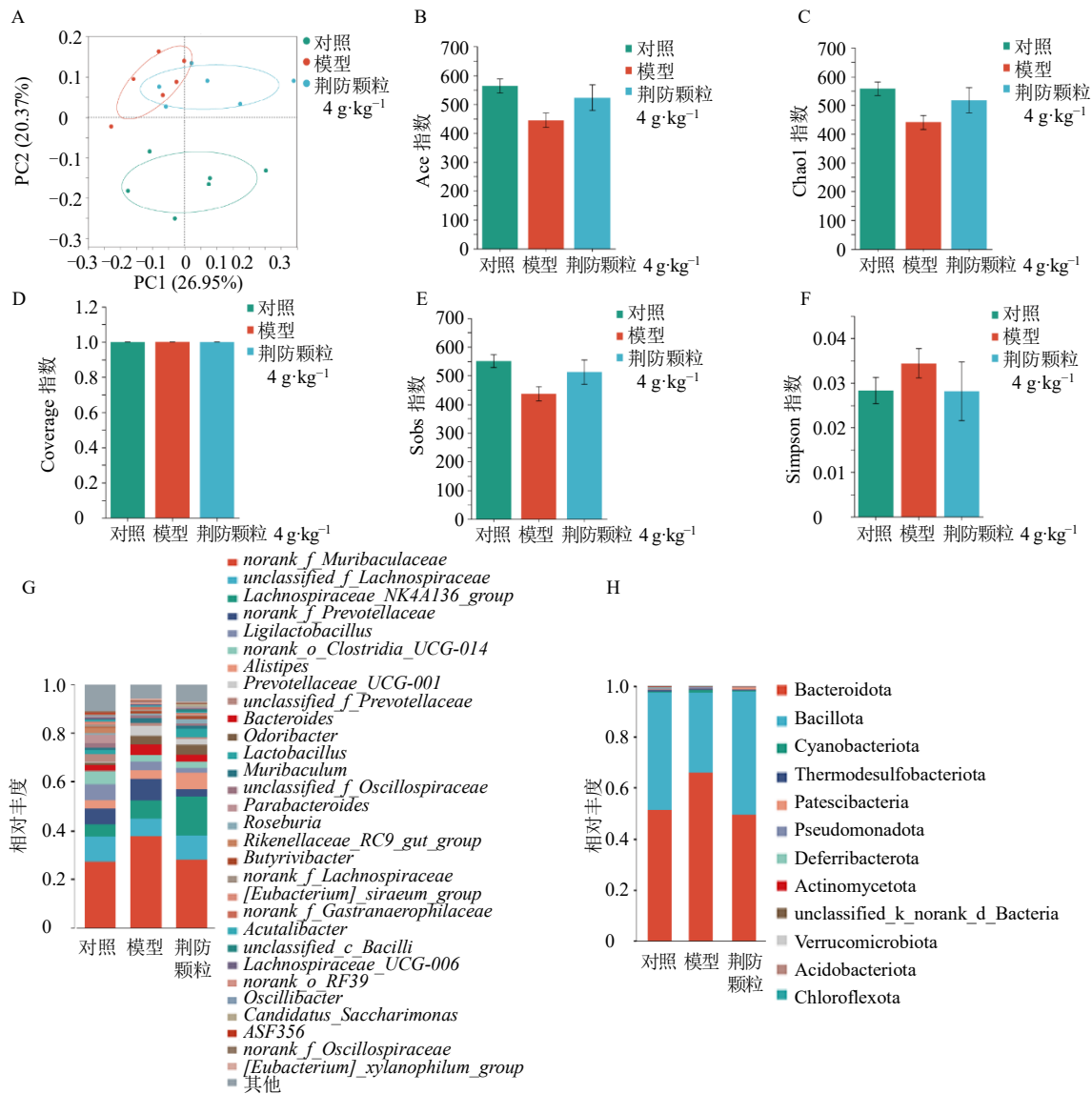


图4 荆防颗粒对哮喘小鼠结肠组织 Claudin1、Occludin 和 ZO-1 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effect of Jingfang Granules on expressions of Claudin1, Occludin and ZO-1 proteins in colon tissue of asthmatic mice

($\bar{x} \pm s, n = 3$)



A-PCoA 图; B~F- α 多样性分析; G-粪便微生物群落在属水平的相对丰度; H-粪便微生物群落在门水平的相对丰度。

A-PCoA diagram; B~F- α -diversity analysis; G-relative abundance of fecal microbiota at genus level; H-relative abundance of fecal microbiota at phylum level.

图5 肠道菌群 α 多样性、 β 多样性及物种组成分析

Fig. 5 α -Diversity, β -diversity and species composition of gut microbiota

剂量组样本位于两者之间且更接近对照组,表明肠道微生物结构已部分恢复。 α 多样性结果(图 5-B~F)显示,与对照组比较,模型组 Ace 指数、Chao1 指数和 Sobs 指数降低, Simpson 指数升高;与模型组比较,荆防颗粒高剂量组 Ace 指数、Chao1 指数和 Sobs 指数升高, Simpson 指数降低。各组 Coverage 指数均大于 0.99 且无显著差异,表明测序覆盖度较高,结果具有可靠性。然而除 Chao1 指数外,其余指数均无显著性差异,这可能与实验粪便样本量有限及个体间差异有关。为深入评估菌群组成变化,在门水平和属水平进行群落柱状图分析,如图 5-H 和图 6-A 所示,在门水平上,与对照组比较,模型组拟杆菌门(Bacteroidota)丰度增加,厚壁菌门(Firmicutes)丰度减少,进而引起厚壁菌

门/拟杆菌门(F/B)值下降,且模型组 Pseudomonadota 丰度降低,表明模型组小鼠菌群失调;经荆防颗粒治疗后菌群失调得到改善。如图 5-G 和图 6-B 所示,在属水平上,与对照组比较,模型组炎症相关菌群 Prevotellaceae_UCG-001、norank_o_Rhodospirillales、[Eubacterium]_xylanophilum_group 等丰度升高,有益菌属如乳杆菌属 Lactobacillus、GCA-900066575 丰度降低;经荆防颗粒治疗后,肠道菌群紊乱得到改善,有益菌群丰度升高,促炎菌群丰度降低。以上结果表明,卵清蛋白诱发的哮喘严重破坏了肠道微生物结构,表现为益生菌减少、炎症相关菌群增加以及门和属水平的菌群丰度异常,而荆防颗粒治疗则部分恢复了肠道微生物稳态。

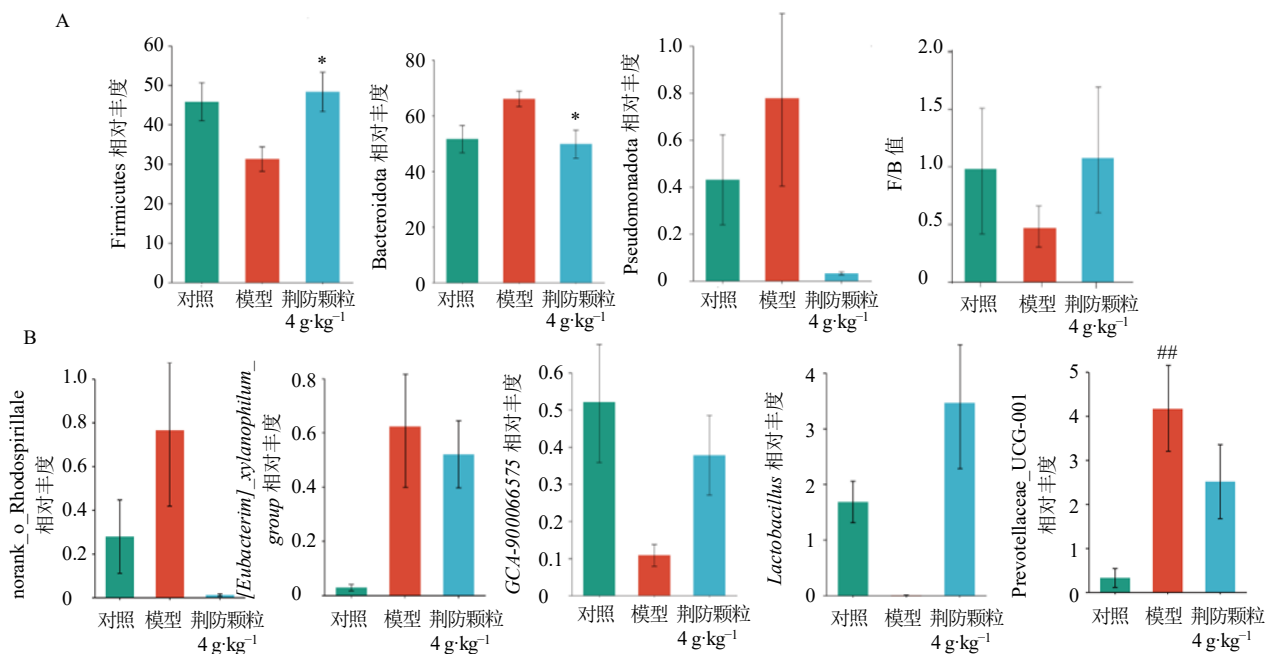


图 6 门 (A) 和属 (B) 水平关键菌群的相对丰度 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 6 Relative abundance of key microbial communities at phylum (A) and genus (B) levels ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3.6 荆防颗粒改善哮喘小鼠粪便代谢紊乱

采用代谢组学技术分析荆防颗粒对哮喘小鼠肠道代谢功能紊乱的影响。在正、负离子模式下,分别进行主成分分析(principal component analysis, PCA)和正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)。如图 7 所示,PCA 结果显示各组间存在明显分离,模型组与对照组差异显著,而荆防颗粒高剂量组聚类更接近对照组。OPLS-DA 进一步表明对照组与荆防颗粒高剂量组的代谢谱更为相似。置换检验显示, R^2 值趋

近 1 且 Q^2 截距小于零,提示无过拟合,表明模型稳定可靠。采用变量重要性投影(variable importance in projection, VIP) > 1 且 $P < 0.05$ 作为筛选标准,共鉴定出 34 种差异代谢物,其中 26 种在模型组 vs 对照组中显著升高(图 8-A)。通过 MetaboAnalyst 6.0 平台进行通路富集分析,发现富集通路包括不饱和脂肪酸生物合成、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸生物合成及花生四烯酸代谢,其中不饱和脂肪酸生物合成的富集程度最为显著(图 8-B)。以上结果表明荆防颗粒可能通过缓解哮喘相关的代谢紊乱发挥治疗作用。

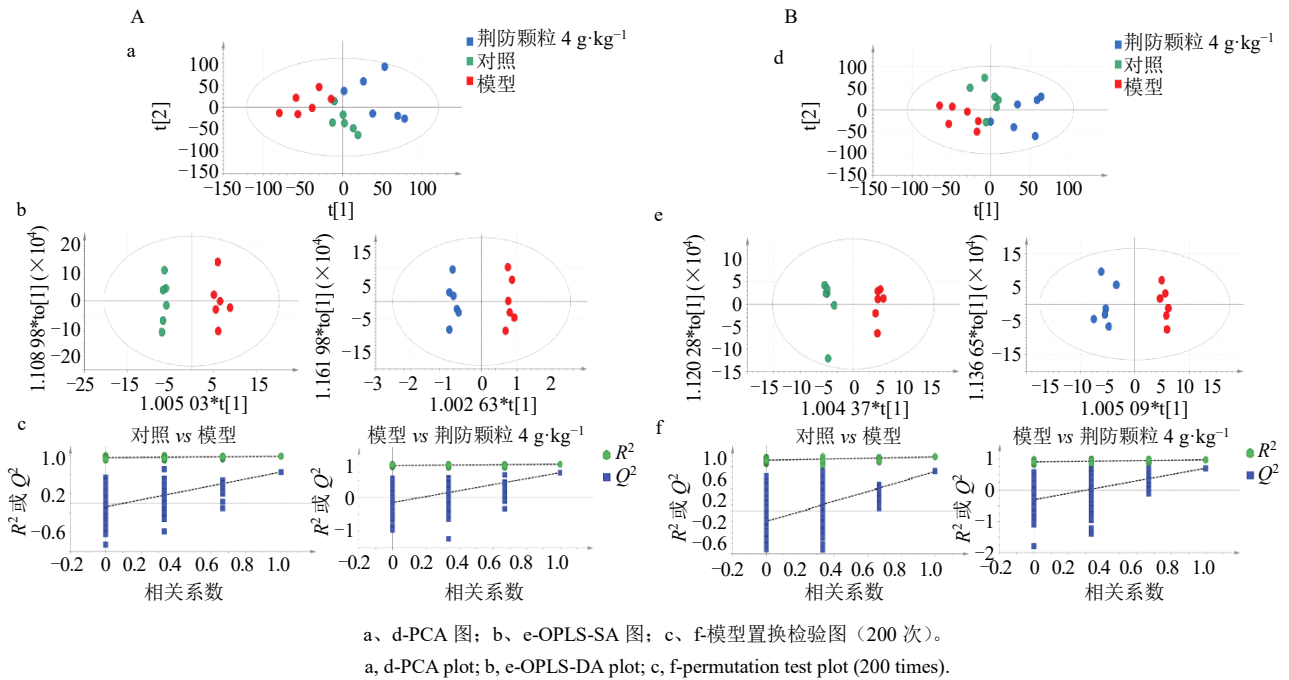


图7 正(A)、负(B)离子模式下血清代谢物的PCA、OPLS-DA和置换检验

Fig. 7 PCA, OPLS-DA and permutation test analyses of serum metabolites in positive (A) and negative (B) ion modes

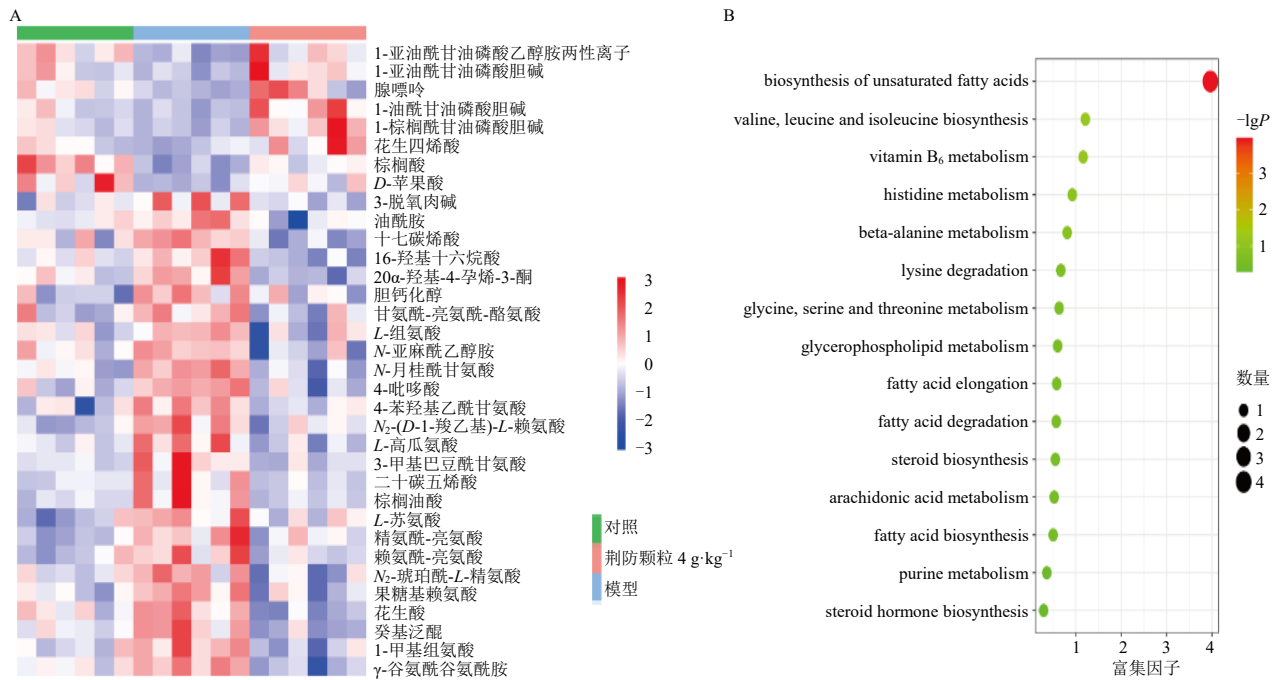


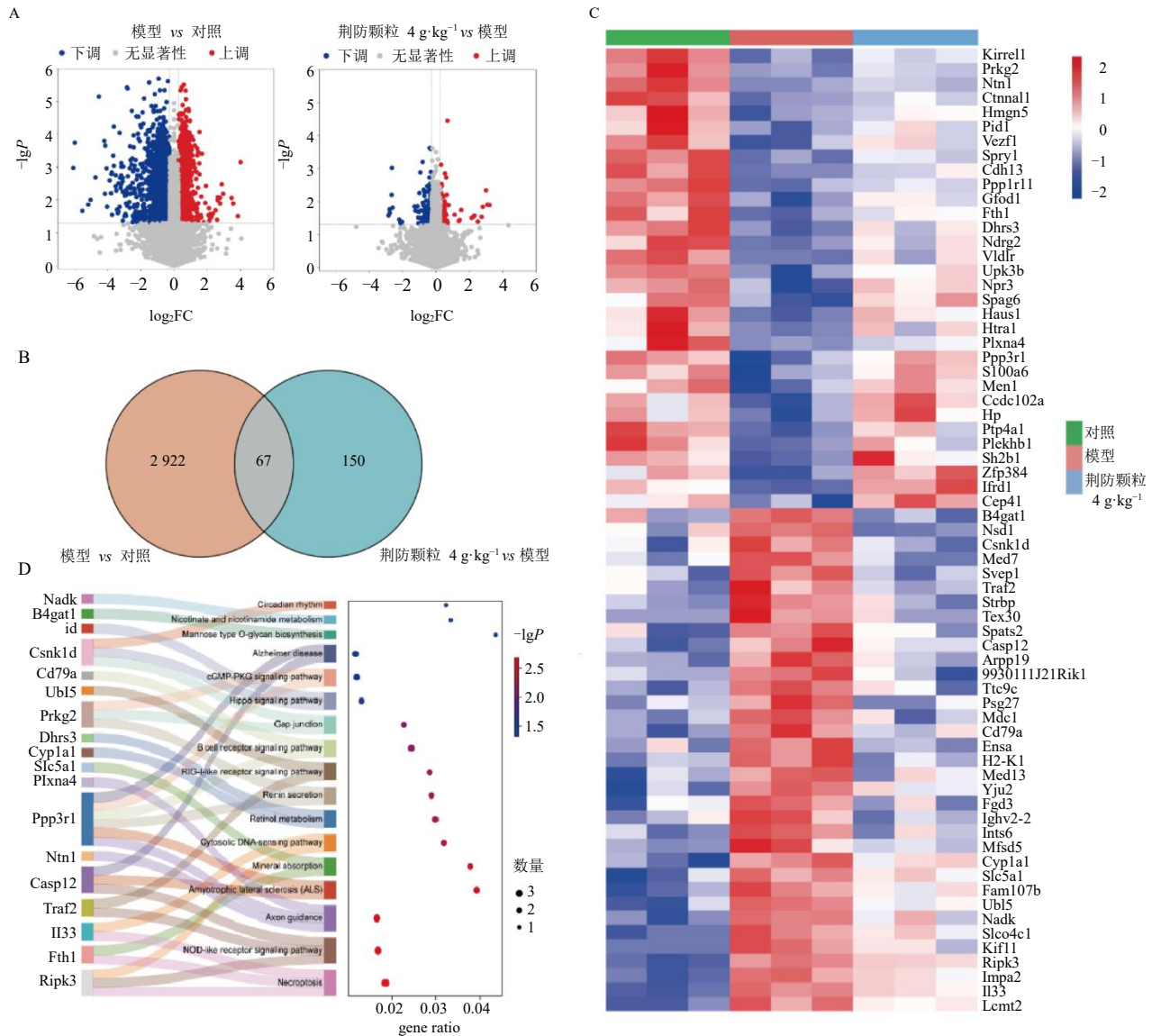
图8 粪便差异代谢物的热图(A)及KEGG代谢通路富集分析气泡图(B)

Fig. 8 Heatmap of differential fecal metabolites (A) and bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis (B)

3.7 荆防颗粒对哮喘小鼠肺组织蛋白质组学特征的调控作用

采用蛋白质组学技术分析肺组织中的蛋白表达, 在 小鼠肺组织中分离出 9 177 个蛋白, 以差异倍数 (fold change, FC) >1.2 或 <0.83 和 P<0.05

为条件, 筛选差异表达蛋白。如图 9-A 所示, 与对照组比较, 模型组有 2 989 个蛋白表达发生变化; 与模型组比较, 荆防颗粒高剂量组有 217 个蛋白表达发生变化。模型组 vs 对照组与荆防颗粒高剂量组 vs 模型组有 67 个差异表达蛋白重叠 (图 9-B)。对



A-差异表达蛋白的火山图; B-差异表达蛋白的韦恩图; C-差异表达蛋白的热图; D-差异表达蛋白的 KEGG 通路分析。

A-volcanic diagram of differentially expressed proteins; B-Venn diagram of differentially expressed proteins; C-heatmap of differentially expressed proteins; D-KEGG pathway analysis of differentially expressed proteins.

图 9 荆防颗粒对哮喘小鼠肺组织蛋白质组学特征的影响

Fig. 9 Effect of Jingfang Granules on proteomic features of lung tissue in asthmatic mice

照组、模型组和荆防颗粒高剂量组之间的差异表达蛋白以热图的形式呈现(图 9-C)。将这些差异表达蛋白导入 KOBAS 数据库 (<https://kobas.cbi.pku.edu.cn/kobas3>) 进行 KEGG 通路富集分析, 高富集的 17 条通路见图 9-D, 涉及坏死性凋亡、NOD 样受体信号通路、RIG-I 样受体信号通路等通路。NOD 样受体信号通路通过激活 NF-κB 和炎症小体, 在气道炎症、重塑及高反应性中发挥重要作用, 被认为是哮喘发病和进展的关键分子机制^[20]。此外, 越来越多的证据表明, NOD 样受体信号通路通过免疫-炎症

交互作用与肠道菌群存在复杂关联^[21]。本研究通过 Western blotting 验证蛋白质组学鉴定的 NOD 相关信号通路改变, 特别聚焦于 NOD-NF-κB 级联反应的核心组分, 以阐明其在哮喘发病机制中的作用。如图 10 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肺组织中 NOD2、RIP2、p-IKKα/β/IKKα/β、p-IκBα/IκBα、NF-κB 及 p-NF-κB 表达水平均显著升高 ($P < 0.01$); 经荆防颗粒治疗后能有效逆转以上指标的变化, 表明荆防颗粒可能通过抑制 NOD-NF-κB 信号通路的过度激活来改善哮喘。

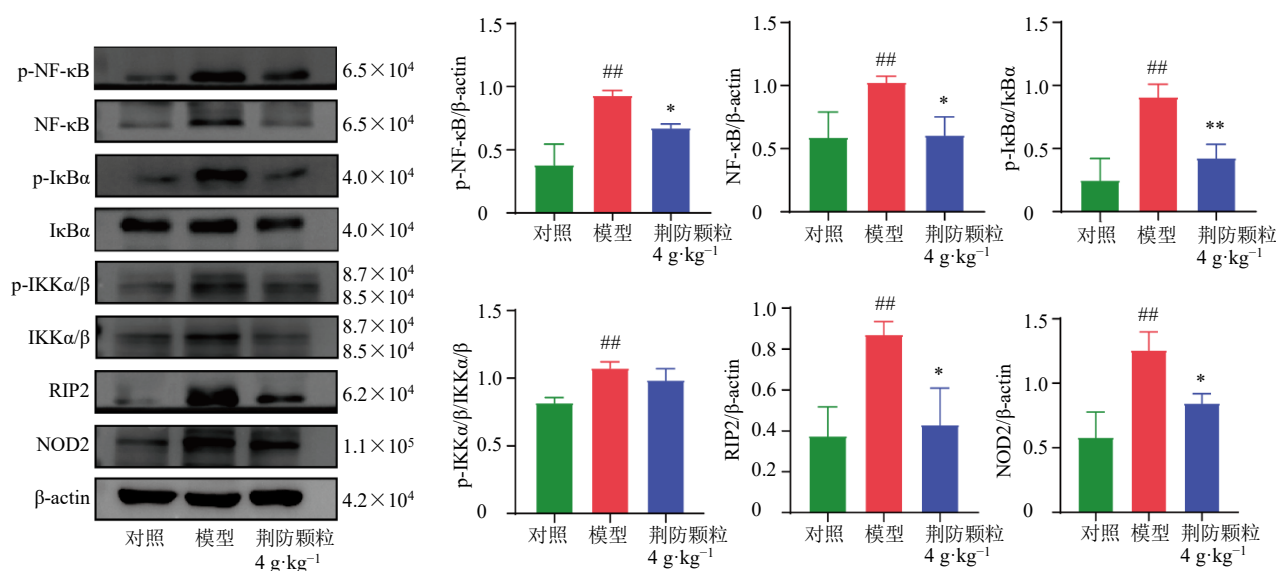


图 10 荆防颗粒对哮喘小鼠肺组织 NOD-NF-κB 信号通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 10 Effect of Jingfang Granules on expressions of NOD-NF-κB signaling pathway related proteins in lung tissue of asthmatic mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.8 肠道菌群、粪便代谢物与蛋白质之间的相关性分析

为探讨肠道菌群、粪便代谢物与蛋白质之间的相互关系，基于 8 个差异菌群、4 种差异代谢物及 3 个差异表达蛋白进行相关性分析，并构建整合相关网络（图 11）。结果显示，3 个组学之间存在高度关联的交互结构。在蛋白节点中，受体相互作用蛋

白激酶 3（receptor interacting protein kinase 3, RIPK3）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12（cysteine-aspartate protease-12, Caspase-12）和肿瘤坏死因子受体相关因子 2（tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, Traf2）连接度较高，位于网络中心位置，且与多种差异菌群及脂质相关代谢物呈显著相关。菌属如 *Lactobacillus* 及 *Firmicutes* 与炎症

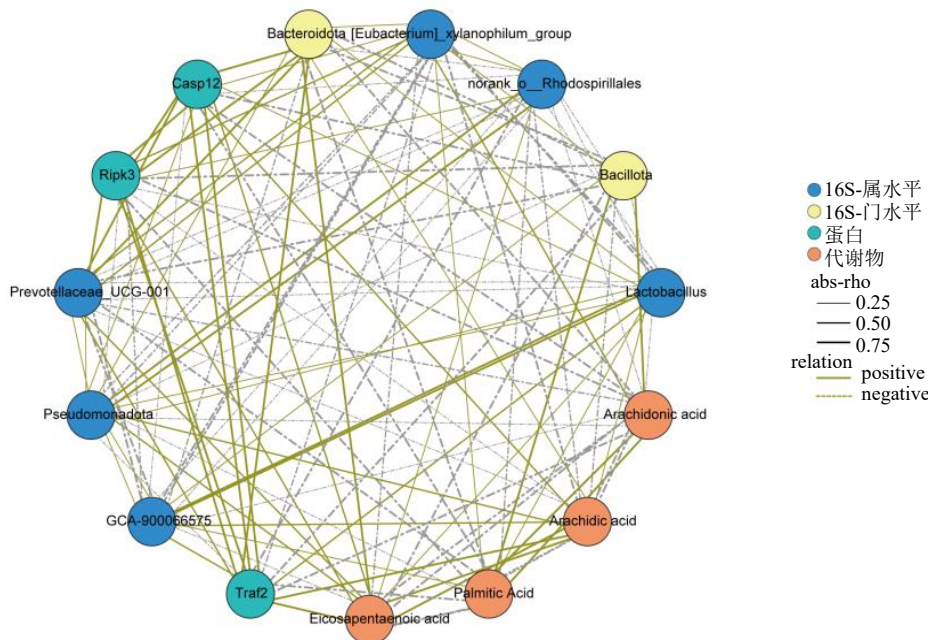


图 11 关键肠道菌群、差异代谢物与差异表达蛋白的相关性网络

Fig. 11 Correlation network of key gut microbiota, differential metabolites and differentially expressed proteins

相关蛋白及脂肪酸类代谢物（包括花生四烯酸）表现出较强相关性。此外，不饱和脂肪酸（如花生四烯酸和二十碳五烯酸）作为重要代谢节点，与多种微生物类群及免疫相关蛋白之间存在广泛联系。上述结果提示，在哮喘模型中存在多层级的相互作用网络，肠道菌群组成的改变可能与代谢紊乱及免疫相关蛋白的响应密切相关。

4 讨论

哮喘是一种异质性呼吸系统疾病，其核心病理机制涉及多种炎症细胞（包括嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞）以及细胞因子（如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ ），共同驱动持续性免疫激活^[22]，长期炎症可导致基底膜增厚、平滑肌增生及胶原沉积等气道重塑改变，进而引起气流受限和肺功能下降^[23]。荆防颗粒源自经典方剂“荆防败毒散”，具有解表散风、祛湿的功效。相比之下，糖皮质激素如地塞米松虽能有效控制炎症，但长期应用易产生不良反应^[24-25]。近年来研究表明，哮喘的发生发展不仅涉及免疫炎症，还与气道重塑及肺-肠轴失衡密切相关^[26]。既往研究显示，荆防颗粒还可改善肠道炎症、恢复微生态稳态并调节代谢紊乱，从而缓解全身炎症反应，提示其可能通过多靶点机制发挥调控作用^[8,27]。

肠道菌群稳态失衡与先天免疫信号通路的异常激活密切相关，这些通路可促进气道炎症。蛋白质组学通路富集分析显示，差异表达蛋白主要涉及 RIG-I 样受体信号通路、B 细胞受体信号通路及坏死性凋亡等，均与固有免疫激活和炎症级联放大有关，其中 NOD-NF- κ B 信号通路尤为显著。研究证实，在哮喘模型中 NOD-NF- κ B 信号通路被显著激活^[28]。当感知到微生物或内源性危险相关分子模式时，NOD1/2 会激活 RIP2 及下游 IKK 复合体，导致 I κ B 降解和 NF- κ B 核转位，进而诱导促炎细胞因子（包括 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ）的转录^[29-30]。在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠模型中，上述细胞因子水平显著升高，并与肺部炎症密切相关^[31]；升高的炎症介质进一步激活气道上皮细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞，加剧气道炎症和高反应性^[32]。同时，这些促炎因子可刺激上皮细胞和巨噬细胞释放 TGF- β 1，促进血管生成、胶原沉积及肌成纤维细胞活化，从而推动气道重塑^[33-34]。TGF- β 1 可诱导成纤维细胞活化和细胞外基质积聚，导致气道壁增厚和弹性下降^[35]，并通过促进 Smad2/3 磷酸化增强 α -平滑肌

肌动蛋白（ α -smooth muscle actin, α -SMA）表达，驱动纤维化进程^[36]。此外，TGF- β 1/Smad 信号通路与 NOD-NF- κ B 信号通路相互作用形成正反馈，加速疾病进展。气道杯状细胞分泌的主要黏蛋白 MUC5AC 在哮喘中的表达显著上调，导致黏液过度分泌和纤毛清除功能受损^[37-38]。综上，本研究表明荆防颗粒可能通过协同抑制 TGF- β 1/Smad2/3 及 NOD-NF- κ B 信号通路的异常激活，有效缓解气道炎症与重塑。

中医早在千年前就提出了“肺与大肠相表里”的整体观念。战国至秦汉时期，中医在功能上将肺与肠相联系，首次提出肺-肠轴概念^[39]。中医认为，肺和大肠相表里，现代研究也证实肺与肠之间有密切联系，特别在免疫方面^[40]。近年来随着微生物组学的发展，人们也清楚认识到肠道微生物群可能会通过肺-肠轴调控炎症和免疫，进而参与哮喘等呼吸系统疾病的病理进程^[41-43]。肠道菌群组成的改变被认为在哮喘的发病和进展中起关键作用，其中乳酸杆菌属与免疫相关疾病密切相关。研究报道小鼠结肠中乳酸杆菌的丰度在过敏性腹泻发展过程中降低^[44]。乳酸杆菌或其代谢产物（如乳酸）可通过增强上皮屏障完整性及降低过敏原特异性免疫球蛋白 E（immunoglobulin E, IgE）来缓解过敏性炎症^[45-48]。在呼吸道合胞病毒加重的哮喘模型中，Prevotellaceae_UCG-001 丰度与 IgE、IL-13 和 IL-33 水平呈正相关^[49]。此外，哮喘患者气道中通常表现为厚壁菌门丰度减少和假单胞菌门丰度增加^[50]。本研究结果与以上发现一致，表明荆防颗粒可能通过恢复肠道微生物平衡改善哮喘。

粪便代谢组学分析显示，哮喘小鼠存在显著的代谢紊乱特征，包括甘油磷脂类和不饱和脂肪酸水平升高，同时氨基酸及其衍生物水平下降。KEGG 通路富集分析进一步显示，不饱和脂肪酸生物合成、甘油磷脂代谢、支链氨基酸生物合成以及维生素 B₆ 代谢等通路显著受到影响。这些代谢变化提示，肠道代谢异常可能通过调控炎症介质、能量代谢等通路，参与哮喘的免疫与炎症过程。部分氨基酸及其衍生物水平下降，提示氨基酸代谢异常。多不饱和脂肪酸是炎症和组织重塑过程中的关键免疫调节因子^[51-52]，其生物合成依赖于去饱和酶和延长酶。多不饱和脂肪酸是生物活性脂质介质（包括白三烯和前列腺素）的前体，这些介质可促进嗜酸性粒细胞浸润、肥大细胞脱颗粒及 Th2 细胞因子释

放^[53-55]。花生四烯酸作为关键多不饱和脂肪酸，通过环氧化酶和脂质氧合酶通路代谢生成前列腺素和白三烯，这些物质通过 TGF- β /Smad 信号通路参与急性炎症和气道重塑^[56-57]。本研究发现哮喘小鼠粪便中花生四烯酸和长链脂肪酸水平降低。类似花生四烯酸减少现象在变应性鼻炎模型粪便样本中已有报道^[58]，但哮喘状态下血清或肺组织中花生四烯酸水平可能升高^[59]，这可能是由于组织特异性代谢重分配所致。

肠道屏障在维持免疫稳态中具有重要作用。紧密连接由 Occludin、Claudin1 及 ZO-1 等蛋白构成，是先天免疫系统的重要组成部分^[60]。当肠道通透性被破坏，细菌代谢物及炎症介质可进入体循环并影响肺部免疫环境，加重气道炎症与重塑，促进哮喘进展^[18,61]。本研究发现，哮喘模型小鼠肠道 Occludin、Claudin1 和 ZO-1 表达显著降低，提示屏障功能受损；经荆防颗粒干预后，上述蛋白表达明显上调，肠道屏障完整性得到明显改善。基于以上发现，进一步对哮喘模型小鼠的肠道菌群、粪便代谢物和差异蛋白进行相关性分析。多组学整合网络分析进一步证实了肠道菌群失调、粪便代谢物改变与哮喘模型中免疫-炎症反应之间的相互作用。RIPK3、Caspase-12 和 Traf2 被证实是与关键细菌类群和脂质代谢物高度关联的节点，提示沿肺-肠轴的协同性改变，以上结果均表明微生物菌群失调与代谢紊乱共同影响哮喘中 NOD-NF- κ B 相关炎症信号传导。

肠道菌群及其代谢产物能够通过系统性免疫调节影响肺部炎症，从而维持肺部免疫稳态。肠道菌如唾液乳杆菌和粪杆菌属通过肺-肠轴影响肺部炎症反应，并可能调控肺部 NOD-NF- κ B 通路。首先，乳酸菌减少会削弱调节性 T 细胞产生和免疫平衡，使免疫系统对环境刺激反应过度，从而增加哮喘和其他过敏性疾病的风险^[62]。再者，已有研究表明，粪杆菌属的丰度与粪便短链脂肪酸水平显著相关，益生菌如唾液乳杆菌发酵膳食成分产生短链脂肪酸等代谢物，这些代谢物进入循环后可通过激活受体，间接下调 NF- κ B 介导的 IL-6、TNF- α 等炎症因子表达，从而缓解炎症^[63-64]。短链脂肪酸还可以增强肠屏障和促进紧密连接蛋白表达，减轻炎症反应^[65]。肠道菌群组成改变也会影响系统性炎症状态和免疫细胞分布，间接影响肺部免疫稳态^[26]。有研究表明在体外炎症模型中，菌群干预能够调节 TGF-

β /Smad 信号通路^[66]。以上研究提示肠道菌群的改变可能影响气道重塑和炎症的重要下游通路 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路。因此，调控肠道菌群及其代谢功能可能成为干预哮喘炎症及气道重塑的关键策略，也为荆防颗粒通过肺-肠轴发挥多靶点免疫调节作用提供了潜在机制依据。

本研究结合 16S rRNA 测序技术、非靶向代谢组学及蛋白质组学，系统评估了荆防颗粒对卵清蛋白诱导的哮喘小鼠的保护作用及其潜在机制。结果表明，荆防颗粒可显著减轻气道炎症和重塑，降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平，并抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路及 NOD-NF- κ B 信号通路的异常激活。同时，荆防颗粒上调哮喘小鼠 Occludin、Claudin1 和 ZO-1 的表达，改善肠道屏障功能，并在一定程度上纠正哮喘相关的肠道菌群失调。代谢组学分析显示，哮喘小鼠存在不饱和脂肪酸代谢紊乱，而荆防颗粒干预可显著逆转上述异常。综合多组学分析结果提示，荆防颗粒可能通过调节肠道菌群组成、改善粪便代谢紊乱发挥抗哮喘作用，为传统中药复方干预哮喘提供了新的依据。然而，本研究仍存在一定局限性。尽管本研究结果提示荆防颗粒可在一定程度上改善肠道菌群结构和肠道屏障功能，但其在抗哮喘作用中的直接因果关系仍有待进一步明确。后续研究将结合抗生素诱导的肠道菌群耗竭模型，采用粪菌移植等方法进一步阐明肠道微生物群在荆防颗粒改善哮喘过程中的因果作用，也将结合通路抑制剂及体外细胞模型实验，从分子和细胞水平明确其调控机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lommatzsch M. Präzisionsmedizin in der Diagnostik und Therapie von Asthma [Precision medicine in the diagnosis and treatment of asthma] [J]. *Inn Med*, 2024, 65(3): 229-238.
- [2] Stern J, Pier J, Litonjua A A. Asthma epidemiology and risk factors [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1): 5-15.
- [3] Strokovota A V, Grigorieva E V. Glucocorticoid effects on proteoglycans and glycosaminoglycans [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15678.
- [4] Gu M D, Su W, Dai J Q, et al. Jingfang Granule alleviates *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung inflammation through suppression of STAT3/IL-17/NF- κ B pathway based on network pharmacology analysis and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318:

- 116899.
- [5] Lv K, Li M Y, Sun C H, *et al.* Jingfang Granule alleviates bleomycin-induced acute lung injury via CD200-CD200R immunoregulatory pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116423.
- [6] Wang Z K, Liu S J, Li S R, *et al.* Jingfang Granules alleviates OVA-induced allergic rhinitis through regulating endoplasmic reticulum stress signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338: 119039.
- [7] 王秀文, 张丛慧, 韦方娇, 等. 基于网络药理学和代谢组学探究荆防颗粒对类风湿关节炎的保护作用及机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(23): 8067-8078.
- [8] Wang X W, Pan L H, Niu D J, *et al.* Jingfang Granules alleviates the lipid peroxidation induced ferroptosis in rheumatoid arthritis rats by regulating gut microbiota and metabolism of short chain fatty acids [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119160.
- [9] 王红伟, 杜汉文, 周恩宝, 等. 荆防颗粒通过抑制内质网应激改善急性肺损伤小鼠肠道屏障功能 [J]. *中草药*, 2025, 56(20): 7450-7460.
- [10] Yan X D, Tong X Y, Jia Y R, *et al.* Baiheqingjin Formula reduces inflammation in mice with asthma by inhibiting the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117565.
- [11] Sun X X, Xiang H X, Liu Z, *et al.* Jingfang Granules (荆防颗粒) alleviates bleomycin-induced acute lung injury through regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116946.
- [12] Barnes P J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3546-3556.
- [13] 徐莉, 杨永青. 支气管哮喘患者血浆 TNF- α 、IL-6 和 NT-proBNP 的临床意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(2): 292-293.
- [14] Zhang Y G, Zhang J, Tian C, *et al.* The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: An update by Meta-analysis [J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(2): 174-185.
- [15] 李宝晶, 杨竹雅, 李秀存, 等. 化痰活血方对哮喘小鼠肺泡灌洗液中趋化因子水平以及 Th17 相关细胞因子的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(8): 1797-1801.
- [16] Ojiaku C A, Yoo E J, Panettieri R A Jr. Transforming growth factor β 1 function in airway remodeling and hyperresponsiveness. The missing link? [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(4): 432-442.
- [17] Ottman N, Reunanen J, Meijerink M, *et al.* Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173004.
- [18] Xia Y H, Cao H, Zheng J, *et al.* Claudin-1 mediated tight junction dysfunction as a contributor to atopic March [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 927465.
- [19] Xu C L, Wang C, Li G B, *et al.* Antibiotic administration aggravates asthma by disrupting gut microbiota and the intestinal mucosal barrier in an asthma mouse model [J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(4): 157.
- [20] Cai X L. NOD2-NLRP3 axis and asthma [J]. *J Asthma Allergy*, 2025, 18: 769-777.
- [21] Zheng D P, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease [J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 492-506.
- [22] Lambrecht B N, Hammad H. The immunology of asthma [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(1): 45-56.
- [23] Hough K P, Curtiss M L, Blain T J, *et al.* Airway remodeling in asthma [J]. *Front Med*, 2020, 7: 191.
- [24] Kulkarni S, Durham H, Glover L, *et al.* Metabolic adverse events associated with systemic corticosteroid therapy: A systematic review and Meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(12): e061476.
- [25] Patel R, Naqvi S A, Griffiths C, *et al.* Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: A systematic review [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1): e000756.
- [26] Lv J, Zhang Y, Liu S, *et al.* Gut-lung axis in allergic asthma: Microbiota-driven immune dysregulation and therapeutic strategies [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1617546.
- [27] Li S R, Liu M F, Pan L H, *et al.* Integrated network pharmacology, mass cytometry and multi-omics analysis the effect of Jingfang Granule on intestinal immune disorder in mice with cold-dampness syndrome [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 255: 116624.
- [28] Janssen-Heininger Y M W, Poynter M E, Aesif S W, *et al.* Nuclear factor κ B, airway epithelium, and asthma: Avenues for redox control [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(3): 249-255.
- [29] Trindade B C, Chen G Y. NOD1 and NOD2 in inflammatory and infectious diseases [J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 139-161.
- [30] Hasegawa M, Fujimoto Y, Lucas P C, *et al.* A critical role of RICK/RIP2 polyubiquitination in Nod-induced NF- κ B activation [J]. *EMBO J*, 2008, 27(2): 373-383.
- [31] Cai Z Y, Liu J D, Bian H L, *et al.* Albiflorin alleviates ovalbumin-induced pulmonary inflammation in asthmatic mice [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12): 7300-7309.
- [32] Bradding P, Porsbjerg C, Côté A, *et al.* Airway

- hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(5): 1181-1193.
- [33] 王贞, 王静, 张雯. 过表达髓样细胞触发受体 2 对过敏性哮喘小鼠气道炎症及气道重塑的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 879-884.
- [34] Yang Y C, Zhang N, Van Crombruggen K, *et al*. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: A key for understanding inflammation and remodeling [J]. *Allergy*, 2012, 67(10): 1193-1202.
- [35] Chen G, Khalil N. TGF- β 1 increases proliferation of airway smooth muscle cells by phosphorylation of map kinases [J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 2.
- [36] Huang C J, Sun Y, Liu N, *et al*. IL-27 attenuates airway inflammation and epithelial-mesenchymal transition in allergic asthmatic mice possibly via the RhoA/ROCK signalling pathway [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2021, 33(1): 13-24.
- [37] Bonser L R, Erle D J. Airway mucus and asthma: The role of MUC5AC and MUC5B [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(12): 112.
- [38] Lachowicz-Scroggins M E, Yuan S P, Kerr S C, *et al*. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B protein in airway mucus in asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(10): 1296-1299.
- [39] 宁楠, 潘美彤, 袁琛, 等. 基于“肺肠轴”理论中西医结合治疗过敏性哮喘研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(12): 1729-1733.
- [40] Xu C, Hao M Q, Zai X H, *et al*. A new perspective on gut-lung axis affected through resident microbiome and their implications on immune response in respiratory diseases [J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(3): 107.
- [41] Barcik W, Boutin R C T, Sokolowska M, *et al*. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma [J]. *Immunity*, 2020, 52(2): 241-255.
- [42] Zhang J L, Zheng X H, Luo W T, *et al*. Cross-domain microbiomes: The interaction of gut, lung and environmental microbiota in asthma pathogenesis [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1346923.
- [43] Yang W J, Ansari A R, Niu X Y, *et al*. Interaction between gut microbiota dysbiosis and lung infection as gut-lung axis caused by *Streptococcus suis* in mouse model [J]. *Microbiol Res*, 2022, 261: 127047.
- [44] Wang J H, Fan S W, & Zhu W Y. Development of gut microbiota in a mouse model of ovalbumin-induced allergic diarrhea under sub-barrier system [J]. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2013, 26(4): 545-551.
- [45] Selle K, Klaenhammer T R. Genomic and phenotypic evidence for probiotic influences of *Lactobacillus gasseri* on human health [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2013, 37(6): 915-935.
- [46] Kozakova H, Schwarzer M, Tuckova L, *et al*. Colonization of germ-free mice with a mixture of three *Lactobacillus* strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 251-262.
- [47] Esber N, Mauras A, Delannoy J, *et al*. Three candidate probiotic strains impact gut microbiota and induce anergy in mice with cow's milk allergy [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2020, 86(21): e01203-e01220.
- [48] Suzuki S, Kubota N, Kakiyama S, *et al*. Effect of *Lactobacillus plantarum* YIT 0132 on Japanese cedar pollinosis and regulatory T cells in adults [J]. *Allergy*, 2020, 75(2): 453-456.
- [49] Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, *et al*. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1): 75-93.
- [50] Wang J, Chai J M, Zhang L L, *et al*. Microbiota associations with inflammatory pathways in asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2022, 52(5): 697-705.
- [51] Li W J, Zhao Y, Gao Y, *et al*. Lipid metabolism in asthma: Immune regulation and potential therapeutic target [J]. *Cell Immunol*, 2021, 364: 104341.
- [52] Tian Y, Sun J M, Jiao D M, *et al*. The potential role of n-3 fatty acids and their lipid mediators on asthmatic airway inflammation [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1488570.
- [53] Dyall S C, Balas L, Bazan N G, *et al*. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 86: 101165.
- [54] Singh R K, Tandon R, Dastidar S G, *et al*. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma [J]. *J Asthma*, 2013, 50(9): 922-931.
- [55] Kanaoka Y, Boyce J A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: Cellular distribution and function in immune and inflammatory responses [J]. *J Immunol*, 2004, 173(3): 1503-1510.
- [56] Nagata M, Saito K. The roles of cysteinyl leukotrienes in eosinophilic inflammation of asthmatic airways [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003, 131(Suppl. 1): 7-10.
- [57] Eap R, Jacques E, Semlali A, *et al*. Cysteinyl leukotrienes regulate TGF- β 1 and collagen production by bronchial fibroblasts obtained from asthmatic subjects [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*, 2012, 86(3): 127-133.
- [58] Hao Y, Yang Y J, Zhao H F, *et al*. Multi-omics in allergic

- rhinitis: Mechanism dissection and precision medicine [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2025, 68(1): 19.
- [59] Rong Y, Liu F L, Zhou H, *et al.* Reprogramming of arachidonic acid metabolism using α -terpineol to alleviate asthma: Insights from metabolomics [J]. *Food Funct*, 2024, 15(8): 4292-4309.
- [60] Campbell H K, Maiers J L, DeMali K A. Interplay between tight junctions & adherens junctions [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(1): 39-44.
- [61] Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal barrier permeability in allergic diseases [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1893.
- [62] Yang Z H, Mao W, Wang J Y, *et al.* The gut-lung axis in asthma: Microbiota-driven mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1680521.
- [63] Liu J X, Hong W C, Sun Z D, *et al.* The gut-lung axis: Effects and mechanisms of gut microbiota on pulmonary diseases [J]. *Front Immunol*, 2026, 16: 1693964.
- [64] Pagnini M, Visciglia A, Deusebio G, *et al.* Dose-dependent anti-inflammatory effects of live and heat-treated *Ligilactobacillus salivarius* and *Bifidobacterium breve* via NF- κ B and COX-2 modulation in an *in vitro* model of airway inflammation [J]. *Nutrients*, 2025, 17(15): 2504.
- [65] Liu L X, Li Q Q, Yang Y J, *et al.* Biological function of short-chain fatty acids and its regulation on intestinal health of poultry [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 736739.
- [66] Qiu J L, Wu C X, Li S, *et al.* Fecal microbiota transplantation attenuated inflammation through TGF- β 1/Smad signaling pathway in Caco-2 and RAW264.7 cells [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2025, 37(2): 161-169.

[责任编辑 李亚楠]