

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.024

综述

儿童咳嗽变异性哮喘气道重塑发病机制及抗支糖浆作用机制研究进展

谷胜男, 刘璐佳, 杨阳, 景伟超综述 王有鹏审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81874485); 黑龙江省自然科学基金资助项目(LH2021H088)

作者单位: 150036 哈尔滨, 黑龙江中医药大学中医儿科学(谷胜男); 150001 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第二医院中医儿科(刘璐佳、杨阳、景伟超、王有鹏)

通信作者: 王有鹏, E-mail: XWX179462@126.com



【摘要】 儿童咳嗽变异性哮喘是支气管哮喘的一种特殊类型, 患儿临床症状呈多样性, 包括干咳、喘息、胸闷、呼吸急促、呼吸困难等, 如果长期得不到有效处理或治疗, 会导致病情持续恶化发展。随着科技的进步, 病理学检查技术不断地更新和升级, 逐步证明气道重塑是儿童咳嗽变异性哮喘难以根治的原因。因此, 干预气道重塑可改善患儿肺功能并提高治疗效果。抗支糖浆作为一种中成药制剂, 在治疗儿童咳嗽变异性哮喘疾病中具有其独特的优势和局限性, 文章对其在儿童咳嗽变异性哮喘气道重塑中的作用机制进行综述。

【关键词】 儿童咳嗽变异性哮喘; 抗支糖浆; 气道重塑**【中图分类号】** R725.6 **【文献标识码】** A

Research progress on the pathogenesis of airway remodeling in children with cough variant asthma and the mechanism of anti-bronchial syrup action Gu Shengnan*, Liu Lujia, Yang Yang, Jing Weichao, Wang Youpeng. * Traditional Chinese Medicine Pediatrics, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Province, Harbin 150036, China

Corresponding author: Wang Youpeng, E-mail: XWX179462@126.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81874485); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (LH2021H088)

【Abstract】 Childhood cough variant asthma is a special type of bronchial asthma, and the clinical symptoms of children are diverse, including dry cough, wheezing, chest tightness, shortness of breath, difficulty breathing, etc. If left untreated for a long time, it can lead to the continuous deterioration and development of the condition. With the advancement of technology, pathological examination techniques have been continuously updated and upgraded, gradually proving that airway remodeling is the reason why cough variant asthma in children is difficult to cure. Therefore, intervening in airway remodeling can improve lung function in pediatric patients and enhance treatment outcomes. As a traditional Chinese patent medicines and simple preparations preparation, anti-bronchial Syrup has its unique advantages and limitations in the treatment of children with cough variant asthma. This article reviews its mechanism in the airway remodeling of children with cough variant asthma.

【Key words】 Children with cough variant asthma; Anti-bronchial syrup; Airway remodeling

儿童咳嗽变异性哮喘是呼吸科一类常见的疾病, 其病因较复杂, 呼吸道感染、接触刺激性气味、过敏原及精神心理因素等都是咳嗽变异性哮喘常见的诱发因素^[1-2]。随着病理诊断技术发展普及, 咳嗽变异性哮喘的诊断已从单纯的咳嗽变异性哮喘进化到病理诊断阶段, 进一步阐明咳嗽变异性哮喘疾病的本质, 从而认识和掌握其发生发展的规律^[3-4]。目前认为气道重塑是治疗咳嗽变异性哮喘的新靶点, 只有积极控制临床症状和减轻炎症反应, 才避免气道重塑的发展。西医主要通过糖皮质激素、 β_2 受体激动剂等药物以控制患儿的病情,

但有研究表明长期使用此类药物会形成一定的耐药性, 使得治疗效果下降。因此, 中药也逐步被应用于辅助治疗咳嗽变异性哮喘疾病之中, 其中抗支糖浆在缓解气道重塑方面发挥了较好的效果。

文章结合文献对儿童咳嗽变异性哮喘气道重塑的发病机制及抗支糖浆的作用机制作一综述, 为咳嗽变异性哮喘靶向治疗提供方向和理论依据。

1 儿童咳嗽变异性哮喘的发病机制

1.1 气道高反应性 正常人气道受到某种外界刺激后呈无反

应状态或反应程度较轻,而部分人会引发明显的支气管狭窄,则考虑为气道高反应性。气道反应性是指气道对各种生物、物理、药物或化学刺激的收缩反应,而气道反应性增高则是儿童咳嗽变异性哮喘的病理特征之一^[5]。当患儿气道受到变应原或其他刺激后,多种炎性细胞释放炎性介质和细胞因子,引起气道上皮损伤、上皮神经末梢裸露等,从而导致气道高反应性。有研究通过病理学分析,哮喘患者气道中显示出肥大和增生,在这些病理变化中,气道平滑肌重塑是哮喘发病机制的基础,其涉及气道平滑肌细胞从静止状态到增殖和分泌表型的去分化^[6]。在气道平滑肌重塑的背景下,有学者提出了存在的几个促成因素,如炎性介质、生长因子、细胞因子、细胞外基质蛋白和遗传因素^[7]。另一方面,气道炎性反应可导致气道平滑肌呈易激性,使气道处于痉挛易激状态,从而出现气道高反应性^[8]。

1.2 气道炎性反应 气道炎性反应是决定咳嗽变异性哮喘患儿气道可逆性阻塞以及非特异性支气管高反应性的重要因素^[9]。咳嗽变异性哮喘气道炎性反应过程可分成以下几个阶段:当异物入侵呼吸道,异物则结合致敏的肥大细胞表面的 IgE,被激活的 IgE 抗体附着于附近的肥大细胞上,使其释放出组胺和其他化学物质。这些化学物质会导致呼吸道黏膜肿胀,促进更多的黏液分泌,刺激呼吸道内血管渗出液体。同时,气道壁内的神经节也被组胺激活,并通过与其受体结合来发生效应,使血管舒张、血管通透性增加、平滑肌收缩、腺体分泌,临床可出现打喷嚏、哮喘、腹痛等情况。另外,脂多糖和肽聚糖、多聚腺苷酸和某些病毒可以通过 Toll 样受体直接激活 MCs,导致多种因子的分泌,包括白介素-1、白介素-4、白介素-5、白介素-10、血管内皮生长因子以及肿瘤坏死因子等,可能会持续刺激被感染的细胞及周边环境分泌炎性因子,继而加重儿童咳嗽变异性哮喘的病情。

1.3 气道重塑 气道重塑是指咳嗽变异性哮喘气道结构发生的一系列结构改变,包括上皮损伤、基底膜厚度增加、气道平滑肌增厚、杯状细胞化生、气道血管和淋巴管的增生,气道上皮细胞正常修复机制受损。Yuan 等^[10]研究以 ITGB4 在哮喘患者气道上皮中低表达为切入点,明确了 ITGB4 表达缺陷通过诱导气道上皮结构功能受损增强哮喘易感性及哮喘气道重塑,并阐明了气道上皮 ITGB4 表达缺陷通过增强 SHP2/JNK/c-Jun 信号通路活化上调 FGF2 表达,诱导 EMT 过度活化直接加重哮喘气道重塑的机制。该研究证实了气道上皮结构功能受损在哮喘发生发展中的驱动作用和气道重塑在激素抵抗性哮喘中的重要性,揭示了气道上皮结构功能受损不依赖于气道炎性反应直接诱导气道重塑的内在机制,有望为不同类型哮喘的精准防治提供新的靶点与方向。

2 抗支糖浆临床应用及药理学分析

2.1 临床应用现状 抗支糖浆是由射干麻黄汤变通而来,灵活化裁,因人制宜。王有鹏等^[11]用抗支糖浆治疗的小儿咳嗽变异性哮喘,均属风邪犯肺,肺热气逆型。经治疗后发现,抗支糖浆在减轻或消除小儿咳嗽变异性哮喘临床主要证候方面明显优于顺尔宁(孟鲁司特钠)治疗。该研究不仅证实抗支糖浆在减

少发病次数、缩短发病时间等方面明显优于顺尔宁治疗。同时证实抗支糖浆能改善肺功能水平特别是小气道的功能,这可能是其治疗咳嗽变异性哮喘的又一作用机制。

2.2 药理学分析 在抗支糖浆方中,现代药理研究发现蜜麻黄素可以刺激呼吸、循环中枢,使肾上腺素加速分泌,收缩末梢血管,具有润肺、止咳、平喘的功效。射干主要成分为黄酮类化合物,对肺部炎症性疾病的预防和治疗可起到积极的影响。石膏主要成分为含水硫酸钙,能增强肺泡巨噬细胞的吞噬活性,在调节组织炎症反应、损伤和修复过程中发挥着关键作用。苦杏仁主要成分为苦杏仁苷,其在体内分解的氢氰酸能抑制呼吸中枢而起到镇咳、平喘作用,使呼吸加深,咳嗽减轻,痰易咯出^[12]。蜜百部有效成分为苦杏仁苷百部碱、原百部碱等多种生物碱,能降低呼吸中枢的兴奋性,抑制咳嗽反射,从而产生镇咳作用,为中枢性镇咳药^[13]。

桑白皮有效成分为黄酮类、香豆素类、多糖、鞣质、挥发油等,煎剂对金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、痢疾杆菌有抑制作用^[14]。平贝母有效成分为生物碱、核苷类物质、多糖、总皂苷、总黄酮等,均有明显的祛痰和降血压作用。黄芩有效成分为黄酮类化合物、生物碱、苷类、多糖、有机酸等,能够调节免疫系统,增强机体的免疫力。它们能够促进免疫细胞的活性和产生免疫相关物质,提高机体对抗感染和炎症反应的能力^[15]。

鱼腥草有效成分为鱼腥草素、挥发油、甙类、鞣质、氯化钾等,对金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌、甲型链球菌、流感杆菌以及结核杆菌等多种细菌,均有不同程度的抑制作用。虎杖有效成分为大黄素、大黄素甲醚、大黄酚、虎杖苷、白藜芦醇苷、白藜芦醇等,可通过减少细胞因子生成,从而抑制炎症反应的发生或减轻炎症反应程度以及缩短炎症反应持续时间^[16]。虎杖活性成分中的大黄素能够抑制细胞增生,诱导细胞凋亡,在清除肺炎和炎症肺病过程中发挥着重要的作用。拳参有效成分为鞣质、淀粉、糖类及果酸、树脂、黏液质、萜类衍生物、树脂等,对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、枯草杆菌、大肠杆菌等均有抗菌作用。芦根有效成分为薏苡素、维生素 B1、维生素 B2、维生素 C、天冬酰胺等,对 β -溶血性链球菌有抑制作用。僵蚕有效成分为多种氨基酸以及铁、锌、铜、锰、铬等微量元素,有较弱的抑制细菌生长等作用。地龙中含有的次黄嘌呤、琥珀酸能舒张支气管,并能对抗组胺和匹罗卡品、毛果芸香碱引起的支气管收缩^[17]。甘草有效成分为三萜皂苷类化合物,具有保护呼吸道的作用,能够减轻呼吸道黏膜的炎症反应和损伤,防止细菌和病毒的侵袭,从而减少咳嗽和呼吸道感染的发生^[18]。

3 抗支糖浆在治疗儿童咳嗽变异性哮喘气道重塑中的作用机制

3.1 对内皮素的影响 内皮素(ET)是人体内由血管内皮细胞产生的一种血管收缩肽,能够收缩气道平滑肌,增强气道平滑肌细胞增殖。朱凯勋^[19]研究发现内皮素可能参与了哮喘的病理进展过程,并在哮喘的气道炎性反应和气道重塑中起了重要作用;诱导痰中 ET 的浓度可较好地反映气道腔局部内皮素浓度的变化。抗支糖浆方中的蜜麻黄化学结构与肾上腺素相似,可直接与支气管平滑肌的 β -肾上腺素受体激活,催化腺苷三磷

酸形成环磷酸腺苷,达到松弛支气管平滑肌的目的。同时蜜麻黄能够兴奋 α -肾上腺受体,解除患者支气管痉挛,改善通气功能,并抑制过敏介质释放,产生平喘效果。射干所含的黄酮类化合物、醌类、酚类以及甾类化合物,能够抑制酪氨酸酶活性,阻碍内皮素受体以及前列腺素生物的合成,降低肺动脉血压,减轻肺脏负担,继而帮助患者改善呼吸功能。

3.2 对嗜酸粒细胞凋亡的影响 嗜酸性粒细胞是白细胞的组成成分,与其他粒细胞一样来源于骨髓的造血干细胞。嗜酸性粒细胞具有杀伤细菌及寄生虫的功能,也是免疫反应和过敏反应过程中极为重要的细胞。王莎莎等^[20]研究发现坏死标志物乳酸脱氢酶(LDH)在哮喘中表达明显上调,并且与哮喘患者外周血中嗜酸性粒细胞数量相关。同时该研究强调了细胞坏死选择性靶向嗜酸性粒细胞而非中性粒细胞的现象,这与气道炎症反应、上皮损伤和气道重塑的病理过程有关。抗支糖浆方中的苦杏仁所含苦杏仁苷对肺部血流及氧耗有较好的影响,其能降低儿童咳嗽变异性哮喘时嗜酸粒细胞滚动及黏附,改善肺部血管血液循环的代偿功能;并通过抑制嗜酸粒细胞过度黏附,减少嗜酸粒细胞的聚集,从而保护患儿气道功能。

3.3 对转化生长因子 β_1 的影响 转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 是一种多功能肽,可通过细胞表面的受体信号途径调节细胞的增殖、分化、凋亡。梁亚峰^[21]研究发现 U- II 和转化生长因子 β_1 的高表达可能促进了哮喘气道重塑的发生和发展。另一项研究也证实转化生长因子 β_1 在支气管哮喘气道重塑中起重要作用^[22]。抗支糖浆方中鱼腥草所含的鱼腥草素能够抑制异丙肾上腺素诱导的肺部成纤维细胞增殖,抑制转化生长因子 β 诱导的肺部成纤维细胞基质金属蛋白酶 2 的表达。甘草所含的甘草酸可能通过干预儿童肺部 TGF- β 信号通路而降低肺动脉压,改善其肺血管重构。地龙所含的成分通过抑制 IL-13/TGF- β_1 , TGF- β_1 /Smad2 信号通路,进而使成纤维细胞 α -SMA 对哮喘气道重塑起到抑制作用^[23]。

3.4 对白三烯的影响 白三烯是一组生物活性分子,由白细胞、巨噬细胞及其他细胞和组织在受免疫性及非免疫性刺激时应答而形成。有研究认为白三烯能够促进支气管哮喘患者的气道重塑,这是由于半胱氨酰白三烯能够促进上皮细胞、上皮下层纤维化、支气管平滑肌细胞增生,从而促进患者气道重塑^[24]。抗支糖浆方中桑白皮所含桑白皮醇提取物对白三烯 D4 引起的气管平滑肌痉挛可起到拮抗作用,提示桑白皮平喘作用可能与此有关^[25]。此外,细胞膜磷脂可在磷脂酶 A2 的作用下生成花生四烯酸,而花生四烯酸可在脂氧合酶的作用下生成白三烯^[26]。而基于抗支糖浆方中虎杖所含的虎杖甙可降低磷脂酶 A2 活性和 IIA 型分泌磷脂酶 A2 表达,并通过增加克拉克细胞分泌蛋白(CCSP)的表达,减轻细菌脂多糖诱导的肺部损伤。

3.5 对组胺的影响 组胺是人体产生的一种炎性介质,由组氨酸产生,存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞的颗粒中,当组织受到损伤或发生炎症反应、过敏反应时会释放^[27]。王向红等^[28]研究证实组胺通过 H1 受体在哮喘患儿气道重塑中起到介导作用,使用组胺受体拮抗剂对防治哮喘气道重塑有着一定效果。抗支糖浆方中黄芩所含黄芩苷及其苷原有抗组胺、抗乙酰胆碱

(Ach)作用,能抑制毛细血管通透性的增加,缓解支气管的平滑肌收缩^[29]。

3.6 对白介素-22 的影响 白介素-22 是由激活的 T 细胞分泌的细胞因子,在 IL-12 驱动下,Th1 细胞产生 IL-22。在 IL-6 和 IL-23 驱动下,Th17 细胞也可分泌出细胞因子 IL-22,故 Th17 细胞被认为是 IL-22 的重要来源。在呼吸道上皮细胞中,IL-22 进一步增强黏液相关蛋白的产生。临床研究发现,IL-22 可上调中粒细胞弹性蛋白酶及 MMP-9 的表达,下调 E-钙黏蛋白水平,增加上皮通透性,促进上下皮纤维化,继而导致哮喘患者的气道重塑^[30]。抗支糖浆方中甘草所含甘草酸苷抑制细胞核因子磷酸化,降低血清中 IL-8 和 IL-22 表达^[31]。同时对呼吸道附着和侵入靶细胞有抑制作用,可减慢病毒在细胞间的传播速度,并且能抑制病毒复制^[32]。

4 小结与展望

气道重塑是引起儿童咳嗽变异性哮喘肺部组织结构改变的重要因素,包括气道壁结构重塑和肺泡重塑,导致肺部通气—灌注不匹配,肺泡内压增加,影响肺部氧气交换,造成氧气供应不足,进一步加重肺功能障碍。抗支糖浆是清热燥湿、止咳化痰、通调肺络之经方,在儿童咳嗽变异性哮喘气道重塑中有显著作用,其机制与阻碍内皮素受体、凋亡嗜酸粒细胞、抑制转化生长因子 β_1 表达、拮抗白三烯、抗组胺、降低白介素-22 表达等方面相关,提示该方能从多机制、多靶点对咳嗽变异性哮喘疾病进行综合调控。但以抗支糖浆治疗儿童咳嗽变异性哮喘的研究相对较少,同时缺乏组方配伍规律的深入分析;药理学分析仍着眼于单味中药的研究,对组方药理学研究尚处于空白状态。因此,今后应充分利用现代医学手段开展以抗支糖浆为治疗手段的临床研究,增加其机制研究的力度,以获取更多数量和更高质量的循证医学证据,明确抗支糖浆治疗咳嗽变异性哮喘的药效物质和作用靶点,将更有利于抗支糖浆在临床的应用。

参考文献

- [1] 袁阳,袁芳,郑权,等.咳嗽变异性哮喘发病机制及中西药疗效的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(8):135-140. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.062.
- [2] 孙婧怡,马礼兵.咳嗽变异性哮喘的发病机制及研究进展[J].实用医学杂志,2018,34(16):2803-2806. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.042.
- [3] 陈婷婷,易桂生.咳嗽变异性哮喘病理机制及造模方法的研究进展[J].实验动物科学,2021,38(2):74-78. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2021.02.014.
- [4] 迟翔宇,张冠琴,李怀臣.咳嗽变异性哮喘患者气道病理与临床的相关性研究[J].山东大学学报:医学版,2005,43(2):121-123. DOI:10.3969/j.issn.1671-7554.2005.02.008.
- [5] 李永兰,刘志勤.吸入性糖皮质激素对咳嗽变异性哮喘气道炎症反应和高反应性的影响[J].海南医学,2014(13):1913-1915. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.13.0742.
- [6] Black JL, Panettieri RA, Banerjee A, et al. Airway smooth muscle in Asthma. Just a target for bronchodilation [J]. Clinics in Chest Medicine, 2012, 33(3):543-558. DOI:10.1016/j.ccm.2012.05.002.
- [7] Hershenson MB, Brown M, Camoretti-Mercado B, et al. Airway smooth

- muscle in asthma[J]. Annual Review of Pathology, 2008, 3(1): 523. DOI: 10.1146/annurev.pathmechdis.1.110304.100213.
- [8] Keglwich LF, Borger P. The three A's in asthma-airway smooth muscle, airway remodeling & angiogenesis[J]. Open Respiratory Medicine Journal, 2015, 9: 70-80. DOI: 10.2174/1874306401509010070.
- [9] 黄慧思, 韩超, 石艳红, 等. 基于气道神经源性炎症探讨翘苓清肺剂对咳嗽变异性哮喘调节作用的实验研究[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(9): 666-673. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20230309.001.
- [10] Yuan L, Du X, Tang S, et al. ITGB4 deficiency induces senescence of airway epithelial cells through p53 activation[J]. FEBS Journal, 2019, 286(6): 1191-1203. DOI: 10.1111/febs.14749.
- [11] 王有鹏, 王富春. 抗支口服液对小儿咳嗽变异性哮喘肺功能和血清中 IgE 的影响[J]. 中医儿科杂志, 2010, 6(6): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4297.2010.06.008.
- [12] 夏其乐, 王涛, 陆胜民, 等. 苦杏仁苷的分析、提取纯化及药理作用研究进展[J]. 食品科学, 2013, 34(21): 403-407. DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201321079.
- [13] 胡君萍, 张囡, 毛一脚, 等. 《中国药典》3 种百部的止咳作用比较[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(23): 3096-3104. DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2009.23.026.
- [14] 王小兰, 赫金丽, 张国顺, 等. 桑白皮水煎液及化学拆分组分止咳祛痰平喘作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014(9): 1951-1956. DOI: 10.11842/wst.2014.09.017.
- [15] 陈晶晶, 张文凤, 魏岩, 黄芩防治疫病本草文献、药理学及临床研究概况[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(4): 371-374. DOI: 10.13463/j.cnki.czzy.2023.04.005.
- [16] 田艳杰, 石爱民, 刘红芝, 等. 白藜芦醇的生物活性及其运载体系研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(1): 371-379. DOI: 10.7506/spkx1002-6630-20220308-104.
- [17] 王艳丽, 宁宇, 丁莹. 地龙的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(12): 86-89. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20221217.
- [18] 李想, 李冀. 甘草提取物活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2019, 51(5): 81-86. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2019.05.029.
- [19] 朱凯勋. 哮喘患者诱导痰中内皮素活性研究[J]. 中国医师杂志, 2001(4): 266-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2001.04.010.
- [20] 王莎莎, 赵敏, 赵育红, 等. 微小核糖核酸-155、骨桥蛋白、嗜酸性粒细胞趋化因子水平与支气管哮喘患儿气管重塑的关系[J]. 安徽医药, 2021, 25(1): 76-80. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.019.
- [21] 梁亚峰. 尾加压素-II 和转化生长因子- β_1 在哮喘气道重塑中的作用及调控[D]. 温州: 温州医科大学, 2010.
- [22] 管小俊, 张维溪, 李昌崇, 等. 细胞外信号调节激酶和转化生长因子 β_1 在哮喘气道重塑中的作用以及糖皮质激素的调控[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(25): 1767-1772. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2007.25.012.
- [23] 杨艳娜. 地龙在哮喘气道重塑中的抑制作用[D]. 济南: 山东大学, 2008.
- [24] 罗雅玲, 文金序, 徐健, 等. 白三烯 D4 在促进培养的人气管平滑肌细胞增殖中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(3): 252-254. DOI: 10.3321/j.issn:1000-4718.2000.03.016.
- [25] 李崧, 闵阳, 刘泉海. 桑白皮醇提取物对白三烯拮抗活性的研究(1)[J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(2): 130-132. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2858.2004.02.015.
- [26] 詹文志, 赖克方. 嗜酸性粒细胞性支气管炎研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(2): 192-196. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220516-00411.
- [27] 王向红, 刘声远, 张中乐, 等. 组胺受体拮抗剂可防治哮喘豚鼠气道重塑和酸碱平衡紊乱[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(3): 488-491. DOI: 10.3321/j.issn:1000-4718.2007.03.015.
- [28] 王向红, 刘声远, 陈宝生, 等. 组胺在哮喘豚鼠气道重塑中的作用[J]. 生理学报, 2005, 57(6): 725-730. DOI: 10.3321/j.issn:0371-0874.2005.06.009.
- [29] Wang J, Gao S, Zhang J, et al. Interleukin-22 attenuates allergic airway inflammation in ovalbumin-induced asthma mouse model[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2021, 21(1): 385. DOI: 10.1186/s12890-021-01698-x.
- [30] Johnson JR, Nishioka M, Chakir K, et al. IL-22 contributes to TGF- β_1 -mediated epithelial-mesenchymal transition in asthmatic bronchial epithelial cells[J]. Respiratory Research, 2013, 14: 118. DOI: 10.1186/1465-9921-14-118.
- [31] Musumeci D, Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies[J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(3): 347-357. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.001.
- [32] 罗诚浩, 宋旭艳, 魏敏, 等. 黄芩苷、木犀草素混合物镇咳祛痰平喘作用的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(3): 212-214. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6613.2012.03.011.

(收稿日期: 2023-10-09)