

中医药调节哮喘黏蛋白 MUC5AC 表达的研究进展

孙亦鹏 张孟哲 倪振华 王雄彪

(上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

摘 要 黏蛋白MUC5AC在哮喘疾病中异常高表达,并且受到白介素-13(interleukin-13, IL-13)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)和转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)等多种因素调节。多种中药或中药单体和中药复方可有效抑制哮喘中黏蛋白MUC5AC的升高,并可调节多种信号通路,这为中医药治疗哮喘提供了新思路。目前研究还存在一些问题,如现代中医理论对黏蛋白MUC5AC认识不足,对于中医药调节MUC5AC的具体机制研究不够深入,且研究只涉及细胞和动物实验,缺乏临床试验。未来针对这些问题的研究将有助于发挥中医药治疗哮喘的特色优势。

关键词 哮喘;黏蛋白;MUC5AC;中药;综述

中图分类号 R285 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)02-0086-05

基金项目 上海市科学技术委员会科研项目(18140904000、17401970900)

支气管哮喘(简称哮喘)是一种常见病,全球约有3亿哮喘患者,近年来随着空气质量的不断恶化,其发病率呈逐年上升趋势。由于哮喘易反复发作,其已成为严重影响人类健康和生活质量的重要疾病之一^[1]。气道上皮杯状细胞增生及黏液高分泌是支气管哮喘的重要病理学改变,哮喘患者普遍有过量

的黏液分泌^[2]。黏液高分泌是导致哮喘患者病情恶化的重要原因,在哮喘患者中过量分泌的高浓度黏液往往容易形成液栓而引起气道阻塞,导致气体交换的异常,最后致呼吸衰竭,这一现象在致死性哮喘病历中表现尤为明显,因此抑制黏液高分泌成为治疗哮喘的重要目标之一。

- [3] 陈红梅,王友莲.类风湿关节炎患者血清骨代谢产物的变化及意义[J].广东医学,2017,38(3):428.
- [4] 田新平,曾小峰.依托指南,规范类风湿关节炎的诊治,贯彻达标治疗[J].中华内科杂志,2018,57(4):240.
- [5] 李宇,卢向阳,唐芳,等.Wnt/ β -catenin信号通路在类风湿关节炎中的作用机制及研究进展[J].贵阳中医学院学报,2018,40(1):90.
- [6] 柳玉佳,范伏元,王莘智,等.通痹颗粒对佐剂性关节炎大鼠下丘脑—垂体—肾上腺轴及炎症细胞因子的影响[J].河北中医,2016,38(7):1029.
- [7] 周颖芳,刘步平,秦媛怡,等.2种品系大鼠II型胶原诱导性关节炎模型比较[J].广州中医药大学学报,2018,35(6):1095.
- [8] 肖光华,刘芳,肖涟波,等.Dickkopf-1在胶原诱导性关节炎大鼠外周血中的水平及与关节炎的关系[J].中华风湿病学杂志,2013,17(10):685.
- [9] XIAO C Y, PAN Y F, GUO X H, et al.Expression of β -catenin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Scand J Rheumatol, 2011, 40(1):26.
- [10] SANTOS A M, SALDARRIAGA E L, GIRALDO-BUSTOS R, et al.Dickkopf 1 protein circulating levels as a possible

biomarker of functional disability and chronic damage in patients with rheumatoid arthritis[J].Clin Rheumatol, 2018, 37(3):795.

- [11] MATZELLE M M, GALLANT M A, CONDON K W, et al.Resolution of inflammation induces osteoblast function and regulates the Wnt signaling pathway[J].Arthritis Rheum, 2012, 64(5):1540.
- [12] 孙莹,邱新萍,孙颂歌.Wnt/ β -catenin信号通路在类风湿关节炎中的表达[J].世界中医药,2019,14(3):761.
- [13] 柳玉佳,王莘智,范伏元.类风湿关节炎中医证候、证候要素分布的临床研究[C]//第十六届中国中西医结合风湿病学术年会论文集.2018:157.

第一作者:柳玉佳(1987—),男,医学硕士,主治医师,研究方向为风湿病的中西医结合治疗。

通讯作者:廖亮英,医学硕士。124118155@qq.com

收稿日期:2019-06-20

编辑:吴宁

气道黏液是由脂质、糖结合物和蛋白质组成的溶液,其中黏蛋白是气道黏液中最主要的成分。黏蛋白是由特异性黏蛋白基因编码,目前已发现了至少18种人类蛋白基因,其中MUC5AC是哮喘发作时气道黏液中的主要黏蛋白^[3-4]。因此,黏蛋白MUC5AC是研究哮喘黏液高分泌的关键靶标。现将有关黏蛋白MUC5AC的调节机制及中医药调节其表达的研究进展概述如下。

1 MUC5AC的调节机制

多种因素可调节黏蛋白MUC5AC的表达,比如白介素-13(interleukin-13, IL-13)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)和转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)等,其具体机制涉及多种信号通路。

1.1 IL-13 Th2细胞分泌的白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-5(interleukin-5, IL-5)和IL-13均可促进黏液分泌,但是其中IL-13是产生黏液、促进MUC5AC表达的最主要分子^[5]。进一步研究发现,IL-13可通过多条通路诱导MUC5AC表达,具体如下:(1) IL-13通过STAT6激活跨膜蛋白TMEM16A, TMEM16A可以促进磷酸化ERK1/2,从而增加MUC5AC表达^[6];(2) IL-13可调节PI3K-NFAT3通路促进MUC5AC表达^[7];(3) IL-13可通过激活STAT6/SPDEF通路,上调CLCA1和AGR2、下调FOXA2来增加MUC5AC^[8];(4) IL-13可通过上调人气道上皮中15-脂氧合酶-1,使其转化为15-羟基二十碳四烯酸,从而提高MUC5AC的表达,增加黏液分泌^[9]。

1.2 IL-1 β 哮喘患者支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中IL-1 β 与肺组织MUC5AC的表达呈正相关,而且在重症哮喘中IL-1 β 和MUC5AC表达更高。在人支气管上皮细胞中,IL-1 β 可促进MUC5AC蛋白和mRNA的增加^[10]。其机制如下:(1)在人支气管气道上皮细胞中,IL-1 β 可促进CREB和p65、p50与MUC5AC启动子区域结合^[11];(2) IL-1 β 可通过激活ERK或p38提高环氧合酶-2的mRNA水平和蛋白表达,进而促进MUC5AC的表达^[12];(3) IL-1 β 可上调HIF- α 的表达,从而增加MUC5AC的表达,并且HIF- α 可促进MUC5AC启动子的活性。敲减HIF- α 可抑制上皮细胞中MUC5AC的mRNA表达^[10]。

1.3 NE NE是由中性粒细胞分泌的一种丝氨酸蛋白酶。NE可引起气道杯状细胞化生、MUC5AC蛋白和mRNA高表达。NE导致MUC5AC升高的机

制是通过蛋白激酶C增多引起胞内活性氧(ROS)增多,ROS可激活肿瘤坏死因子转化酶(TNF- α -converting enzyme, TACE),促进EGFR的磷酸化,从而最终诱导MUC5AC的高表达^[13]。相似的,在TACE敲除鼠中,NE诱导的MUC5AC也显著低于野生型小鼠^[14];NE可引起Ezrin和Sec3蛋白在细胞膜表面聚集并形成复合物,敲减Ezrin和Sec3均可降低MUC5AC的表达^[15]。

1.4 TGF- α 在肺上皮样细胞中,TGF- α 可诱导MUC5AC mRNA和蛋白高表达^[16]。其具体机制为TGF- α 可激活EGFR/Ras/Raf通路,促进转录因子Sp1与MUC5AC启动子区域结合,从而增加该基因的转录表达^[17]。另有研究显示,TGF- α 在促进EGFR的磷酸化后,还可以促进ERK的活化,引起CCL20和CCR6的结合,从而诱导MUC5AC表达;不仅如此,CCL20与CCR6结合后还能进一步加强EGFR的磷酸化,从而形成正反馈循环^[18]。

2 单味中药或中药单体对哮喘黏蛋白MUC5AC的影响

2.1 丹酚酸B 丹酚酸B是丹参的提取物。其可降低哮喘小鼠肺组织MUC5AC蛋白和mRNA表达,抑制杯状细胞化生,减轻BALF中嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和单核细胞,降低气道高反应性,其机制与抑制IL-13和降低ERK、p38磷酸化水平有关^[19]。

2.2 S-烯丙基半胱氨酸(S-Allyl cysteine, SAC) SAC是从大蒜中提取的一种有机硫化物。SAC可从蛋白和基因水平降低哮喘模型鼠肺组织MUC5AC的表达,可抑制BALF中IL-5和IL-13,其机制可能是抑制了磷酸化p65蛋白^[20]。

2.3 白藜芦醇 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚物质,可从虎杖等多种植物中提取。白藜芦醇可降低卵清蛋白(Ovalbumin, OVA)致敏小鼠肺组织MUC5AC蛋白和基因水平的表达,其机制可能与调节mCLCA3和CLCA1信号通路相关^[21]。

2.4 6-姜辣素 6-姜辣素是从生姜中提取的生物活性部分。6-姜辣素可抑制在人气道上皮中IL-1 β 诱导的MUC5AC蛋白和mRNA的表达,其机制可能是依赖于ERK和p38-MAPK通路^[22]。

2.5 当归 《神农本草经》言其“主咳逆上气”。现代研究发现,当归可抑制阴虚哮喘BALB/c小鼠肺组织中MUC5AC的表达,并且可降低BALF中IL-13和TNF- α ,这可能是其调节MUC5AC的机制之一^[23]。

2.6 芝麻素 芝麻素可从中药细辛和芝麻中提取,可抑制哮喘小鼠肺组织中MUC5AC mRNA的水平,减轻哮喘的黏液高分泌,其机制可能是降低了磷酸化的I κ B- α 和NF- κ B^[24]。

2.7 梓醇 梓醇是地黄的提取物,其可显著抑制哮喘小鼠气道黏蛋白MUC5AC,对BALF中多种细胞因子均有下调作用。其机制可能是:提高IL-13信号通路中FOXA2和磷酸化NFAT3;抑制NFAT3;抑制EGFR信号通路中EGFR蛋白;抑制肺组织2型固有淋巴细胞的比率^[25]。

2.8 青蒿素及双氢青蒿素 青蒿素是从青蒿中提取的一种倍半萜内酯类化合物,双氢青蒿素为青蒿素的衍生物。二者均可降低哮喘模型鼠肺组织MUC5AC mRNA的表达,抑制气道炎症,缓解黏液高分泌。Cheng等^[26]研究认为,青蒿素调节MUC5AC的机制可能是抑制PI3K/Akt活化和NF- κ B的转录活性。Wei等^[27]研究表明,双氢青蒿素下调MUC5AC的机制可能与抑制磷酸化ERK和磷酸化p38有关。

2.9 原儿茶酸 原儿茶酸是中药益智仁、丹参等的提取物。其可通过调节p38-MAPK、ERK和NF- κ B通路抑制哮喘鼠肺组织MUC5AC mRNA水平,还可以降低肺组织中CCL11、CCR3、AMCase、Ym2和E-selectin^[28]。

2.10 人参皂苷Rg1 人参皂苷Rg1是中药人参的提取物。其可下调OVA致敏小鼠肺中MUC5AC蛋白和mRNA,其机制可能是抑制p-ERK、p-JNK和p-p38^[29]。

2.11 穿心莲内酯 穿心莲内酯是中药穿心莲的提取物。其可降低小鼠肺组织中MUC5AC mRNA,还可抑制黏液的生成,缓解OVA致敏引起Th2细胞因子的升高,其机制可能与抑制NF- κ B通路有关^[30]。

2.12 大黄素 大黄素是从中药大黄中所提取的药效活性单体。其可下调哮喘小鼠肺组织MUC5AC mRNA,降低气道黏液分泌,抑制气道高反应,其机制可能通过调节p38-MAPK和NF- κ B两条通路^[31]。

2.13 杜鹃素 杜鹃素是中药满山红的提取物。研究表明,杜鹃素可抑制哮喘模型鼠肺组织MUC5AC mRNA的表达,抑制BALF中IL-4、IL-5和IL-13,升高BALF中 γ -干扰素,其机制可能与抑制磷酸化Akt和磷酸化p70S6K有关^[32]。

3 中药复方对哮喘MUC5AC的影响

3.1 玉屏风散 玉屏风散由黄芪、防风、白术组成。LIU等^[33]通过体内和体外实验发现,玉屏风散可缓

解哮喘小鼠肺部炎症、黏液分泌和降低MUC5AC蛋白表达,降低IL-1 β 、IL-6和TNF- α 细胞因子,还可以抑制NLRP3、ASC、Caspase-1等蛋白和基因的水平。

3.2 小半夏汤 小半夏汤为《金匮要略》中化痰之名方,由半夏和生姜组成。用免疫组化方法发现,OVA致敏小鼠肺组织中MUC5AC蛋白较正常组显著升高,小半夏汤可降低其表达,其机制是通过下调Th2细胞分泌的细胞因子^[34]。

3.3 清气化痰汤 清气化痰汤由胆南星、全瓜蒌、法半夏、浙贝、枳壳、陈皮、茯苓、杏仁等组成,具有清热化痰、止咳平喘等功效。陈竹等^[35]研究发现清气化痰汤可下调肺组织MUC5AC的蛋白和mRNA的表达,其机制可能是抑制Toll样受体4的表达,从而控制哮喘小鼠气道黏液过度分泌。

3.4 阳和平喘颗粒 阳和平喘颗粒由麻黄、巴戟天、熟地黄、五味子、白芥子、葶苈子和桔梗等组成,具有温肾宣肺、化痰纳气的功效。实验研究发现,其可降低哮喘模型鼠肺组织及肺泡灌洗液中MUC5AC蛋白,并且可降低肺组织中MUC5AC的mRNA表达,机制可能与下调肺组织转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)有关^[36]。

3.5 苓甘五味姜辛汤 苓甘五味姜辛汤为温肺化痰常用方剂。与对照组相比,苓甘五味姜辛汤可显著降低哮喘模型组MUC5AC、p-CREB蛋白和mRNA水平,其机制可能与磷酸化CREB下降有关^[37]。

3.6 固本防哮饮 固本防哮饮由黄芪、党参、白术、茯苓、煅牡蛎、蝉蜕、陈皮、防风、辛夷、五味子、甘草组成,具有补肺固表、健脾化痰的功效。邢琼琼等^[38]发现,固本防哮饮可抑制哮喘缓解期模型鼠肺组织中MUC5AC基因的表达,其机制可能是通过降低磷酸化STAT6蛋白,影响CCL24/CCR3结合,从而抑制嗜酸性粒细胞募集和黏液高分泌。

3.7 三子排痰汤 三子排痰汤由紫苏子、白芥子、莱菔子、桔梗、杏仁和牙皂组成,具有降气化痰、止咳平喘之功。三子排痰汤可降低肺组织MUC5AC蛋白表达量,其机制可能是通过调节IL-13和杯状细胞实现的^[39]。

3.8 化痰活血方 化痰活血方由桃红四物汤和三子养亲汤加减组成。李秀存等^[40]发现,化痰活血方不仅可减少哮喘小鼠BALF中MUC5AC的蛋白水平,还可以升高IL-10和TGF- β 1蛋白、抑制IL-5蛋白。

3.9 麻杏石甘汤 麻杏石甘汤是具有清泄肺热、止咳平喘功效的经方。研究表明,麻杏石甘汤可降低哮喘小鼠BALF中MUC5AC蛋白浓度和肺组织匀浆HIF-1 α 蛋白浓度,并且麻杏石甘汤先煎组(麻黄先煎并去上沫)降低MUC5AC蛋白效果更佳^[41]。

4 结语

黏蛋白MUC5AC在哮喘病理状态下异常高表达,并且受到IL-13、IL-1 β 、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶和TGF- α 等多种因素调节,其具体机制涉及EGFR、MAPK/ERK、NF- κ B等多种信号通路。已发现多种中药和复方均可有效缓解MUC5AC在哮喘中的高表达,这凸显出中医药在治疗哮喘中的特色优势。然而目前中医药针对哮喘中黏蛋白MUC5AC的研究还有待深入。首先现代中医理论对黏蛋白MUC5AC认识不足,当前医家对MUC5AC的认识众说纷纭,如何根据传统中医理论确切理解MUC5AC是提出行之有效方药的基础。其次对于中医药调节MUC5AC的具体机制研究不够深入。目前大多数方药的机制研究仅局限于一条细胞信号通路上的一个或几个分子,而MUC5AC受多种因素调节,中医方药的调节也应当是广泛的。此外,目前的研究只涉及细胞和动物实验,缺乏临床试验,尤其是高质量的随机对照试验。未来针对这些问题的研究将有助于发挥中医药治疗哮喘的特色优势。

参考文献

- [1] LAMBRECHT B N, HAMMAD H. The immunology of asthma[J]. Nat Immunol, 2015, 16 (1): 45.
- [2] COLEMAN S L, SHAW O M. Progress in the understanding of the pathology of allergic asthma and the potential of fruit proanthocyanidins as modulators of airway inflammation[J]. Food Funct, 2017, 8 (12): 4315.
- [3] MA J, RUBIN B K, VOYNOW J A. Mucins, mucus, and goblet cells[J]. Chest, 2018, 154 (1): 169.
- [4] BONSER L R, ERLE D J. Airway mucus and asthma: the role of MUC5AC and MUC5B[J]. J Clin Med, 2017, 6 (12): E112.
- [5] WHITTAKER L, NIU N Q, TEMANN U A, et al. Interleukin-13 mediates a fundamental pathway for airway epithelial mucus induced by CD4 T cells and interleukin-9[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27 (5): 593.
- [6] QIN Y L, JIANG Y F, SHEIKH A S, et al. Interleukin-13 stimulates MUC5AC expression via a STAT6-TMEM16A-ERK1/2 pathway in human airway epithelial cells[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40: 106.
- [7] YAN F G, LI W, ZHOU H B, et al. Interleukin-13-induced MUC5AC expression is regulated by a PI3K-NFAT3 pathway in mouse tracheal epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446 (1): 49.
- [8] YU H M, LI Q, KOLOSOV V P, et al. Interleukin-13 induces mucin 5AC production involving STAT6/SPDEF in human airway epithelial cells[J]. Cell Commun Adhes, 2010, 17 (4): 83.
- [9] ZHAO J M, MASKREY B, BALZAR S, et al. Interleukin-13-induced MUC5AC is regulated by 15-lipoxygenase 1 pathway in human bronchial epithelial cells[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179 (9): 782.
- [10] WU S Z, LI H L, YU L J, et al. IL-1 β upregulates Muc5ac expression via NF- κ B-induced HIF-1 α in asthma[J]. Immunol Lett, 2017, 192: 20.
- [11] CHEN Y J, GARVIN L M, NICKOLA T J, et al. IL-1 β induction of MUC5AC gene expression is mediated by CREB and NF- κ B and repressed by dexamethasone[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306 (8): 797.
- [12] KIM Y D, KWON E J, PARK D W, et al. Interleukin-1 β induces MUC2 and MUC5AC synthesis through cyclooxygenase-2 in NCI-H292 cells[J]. Mol Pharmacol, 2002, 62 (5): 1112.
- [13] SHAO M X, NADEL J A. Neutrophil elastase induces MUC5AC mucin production in human airway epithelial cells via a cascade involving protein kinase C, reactive oxygen species, and TNF- α -converting enzyme[J]. J Immunol, 2005, 175 (6): 4009.
- [14] PARK J A, SHARIF A S, SHIOMI T, et al. Human neutrophil elastase-mediated goblet cell metaplasia is attenuated in TACE-deficient mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013, 304 (10): 701.
- [15] LI Q, LI N, LIU C Y, et al. Ezrin/Exocyst complex regulates mucin 5AC secretion induced by neutrophil elastase in human airway epithelial cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35 (1): 326.
- [16] TAKAMI S, MIZUNO T, OYANAGI T, et al. Glucocorticoids inhibit MUC5AC production induced by transforming growth factor- α in human respiratory cells[J]. Allergol Int, 2012, 61 (3): 451.
- [17] PERRAIS M, PIGNY P, COPIN M C, et al. Induction of MUC2 and MUC5AC mucins by factors of the epidermal growth factor (EGF) family is mediated by EGF receptor/Ras/Raf/extracellular signal-regulated kinase cascade and Sp1[J]. J Biol Chem, 2002, 277 (35): 32258.

- [18] KIM S, LEWIS C, NADEL J A. CCL20/CCR6 feedback exaggerates epidermal growth factor receptor-dependent MUC5AC mucin production in human airway epithelial (NCI-H292) cells[J]. *J Immunol*, 2011, 186 (6) : 3392.
- [19] GUAN Y, ZHU J P, SHEN J, et al. Salvianolic acid B improves airway hyperresponsiveness by inhibiting MUC5AC overproduction associated with Erk1/2/P38 signaling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824 : 30.
- [20] SHIN N R, KWON H J, KO J W, et al. S-Allyl cysteine reduces eosinophilic airway inflammation and mucus overproduction on ovalbumin-induced allergic asthma model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68 : 124.
- [21] NI Z H, TANG J H, CHEN G, et al. Resveratrol inhibits mucus overproduction and MUC5AC expression in a murine model of asthma[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (1) : 287.
- [22] KIM J H, CHANG J H, YOON J H, et al. [6]-Gingerol suppresses interleukin-1 beta-induced MUC5AC gene expression in human airway epithelial cells[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23 (4) : 385.
- [23] 王志旺, 程小丽, 任远, 等. 当归对阴虚哮喘小鼠气道MUC5AC及相关炎症因子表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32 (1) : 42.
- [24] LIN C H, SHEN M L, ZHOU N, et al. Protective effects of the polyphenol sesamin on allergen-induced T (H) 2 responses and airway inflammation in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4) : e96091.
- [25] 李秀存. 梓醇抑制哮喘小鼠气道黏蛋白MUC5AC高分泌的作用机制[D]. 广州: 暨南大学, 2017.
- [26] 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.
- [27] WEI M M, XIE X X, CHU X, et al. Dihydroartemisinin suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35 (3) : 382.
- [28] WEI M M, CHU X, GUAN M F, et al. Protocatechuic acid suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15 (4) : 780.
- [29] KIM D Y, YANG W M. panax ginseng ameliorates airway inflammation in an ovalbumin-sensitized mouse allergic asthma model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136 (1) : 230.
- [30] BAO Z, GUAN S P, CHENG C, et al. A novel anti-inflammatory role for andrographolide in asthma via inhibition of the nuclear factor-kappaB pathway[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (8) : 657.
- [31] CHU X, WEI M M, YANG X F, et al. Effects of an anthraquinone derivative from *Rheum officinale* Baill, emodin, on airway responses in a murine model of asthma[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50 (7) : 2368.
- [32] CI X X, CHU X, WEI M M, et al. Different effects of farrerol on an OVA-induced allergic asthma and LPS-induced acute lung injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (4) : e34634.
- [33] LIU X, SHEN J W, FAN D P, et al. Yupingfeng san inhibits NLRP3 inflammasome to attenuate the inflammatory response in asthma mice[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8 : 944.
- [34] SHIN I S, LEE M Y, JEON W Y, et al. EBM84 attenuates airway inflammation and mucus hypersecretion in an ovalbumin-induced murine model of asthma[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31 (4) : 982.
- [35] 陈竹, 彭玉, 陶琼, 等. 清气化痰汤对哮喘小鼠肺组织TLR4和MUC5AC表达影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53 (8) : 1203.
- [36] 刘璐, 朱慧志, 刘向国, 等. 阳和平喘颗粒对哮喘大鼠气道黏液高分泌的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2014, 33 (5) : 73.
- [37] 李荣科, 李岩, 安耀荣, 等. 苓甘五味姜辛汤对哮喘大鼠中p-CREB、MUC5AC mRNA的表达和蛋白相对表达量的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27 (9) : 2126.
- [38] 邢琼琼, 赵霞, 杨睿雪, 等. 固本防哮饮对支气管哮喘缓解期小鼠嗜酸性粒细胞及黏液分泌相关因子的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58 (18) : 1581.
- [39] 吴云涛, 霍博雅. 中药三子排痰汤联合氨溴索对哮喘大鼠气道黏液高分泌的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39 (12) : 956.
- [40] 李秀存, 何丽霞, 吴赛春, 等. 化痰活血方对哮喘小鼠肺泡灌洗液中IL-5、IL-10、TGF- β 1和MUC5AC的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27 (12) : 2843.
- [41] 孙雪文, 王晓华, 张志涛, 等. 麻杏石甘汤不同煎煮法对哮喘模型小鼠MUC5AC和HIF-1 α 的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25 (11) : 1507.

第一作者: 孙亦鹏 (1990—), 男, 博士研究生, 中西医结合临床专业。

通讯作者: 王雄彪, 博士后, 主任医师, 博士研究生导师。xiongbiao6@hotmail.com

修回日期: 2019-08-27

编辑: 傅如海