

· 基础研究 ·

穿山龙总皂苷对哮喘小鼠 BRP-39 表达及 PI3K/AKT 信号通路的影响

江立斌¹ 戴金峰^{2△}

摘要 目的 观察穿山龙总皂苷对哮喘小鼠乳腺回归蛋白(BRP-39)表达及磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路的影响。**方法** 采用卵白蛋白(OVA)注射、雾化吸入致敏 BALB/c 小鼠复制慢性哮喘模型,将造模成功的 50 只小鼠随机分成空白组、模型组、穿山龙总皂苷组、醋酸泼尼松组和联合治疗组,每组 10 只。在实验第 18~55 天,空白组和模型组以生理盐水灌胃,穿山龙总皂苷组予穿山龙总皂苷 40 mg/(kg·d)灌胃,泼尼松组给醋酸泼尼松 5 mg/(kg·d)灌胃,联合治疗组予穿山龙总皂苷 20 mg/(kg·d)加醋酸泼尼松 2.5 mg/(kg·d)灌胃。采用 HE 染色观察各组小鼠气道重塑情况;采用免疫组化和 Western Blot 检测各组肺组织 BRP-39 表达及 PI3K/AKT 信号通路激活水平。**结果** 与空白组比较,模型组小鼠可见气道重塑改变,经穿山龙总皂苷或醋酸泼尼松药物干预后各组均有改善。免疫组化和 Western Blot 检测显示:与空白组比较,模型组 BRP-39、PI3K、AKT 蛋白表达均升高($P < 0.01$);与模型组比较,各药物干预组 BRP-39、PI3K、AKT 蛋白表达均降低($P < 0.01$),且联合治疗组较穿山龙总皂苷组和泼尼松组降低更明显($P < 0.05$)。**结论** 穿山龙总皂苷可通过抑制 BRP-39 的表达、抑制 PI3K/AKT 信号通路,从而抑制哮喘小鼠气道重塑,其效果与醋酸泼尼松相当,同时与泼尼松联合治疗存在协同作用。

关键词 穿山龙总皂苷;哮喘;乳腺回归蛋白;磷脂酰肌醇 3 激酶

Effects of Con-saponin of *Dioscoreae Nipponicae* on BRP-39 Expression and PI3K/AKT Signal Pathway in Chronic Asthmatic Mice JIANG Li-bin¹ and DAI Jin-feng² 1 Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou (310006); 2 First Clinical Medical College of Zhejiang University of TCM, Hangzhou (310053)

ABSTRACT Objective To explore the role of Con-saponin of *Dioscoreae Nipponicae* (CDN) on breast regression protein-39 (BRP-39) expression, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) signal pathway and its potential mechanisms in airway remodeling of asthmatic mice. **Methods** The asthmatic mice model were established by using ovalbumin (OVA) injection and pulverization. A total of 50 BALB/c mice were randomly divided into control group, model group, CDN group, prednisone group, and combined treatment group, 10 in each group. Mice in control and model group were gavaged with 0.9% normal saline at day 18–55, while the mice in CDN group were gavaged with the same volume of CDN at the dose of 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹, the mice in prednisone group were gavaged with the same volume of prednisone at the dose of 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, and the combined treatment group were administrated with the both drugs in half concentration. HE staining was used to evaluate the airway remodeling in each group and Immunohistochemistry and Western Blot were used to measure the expression levels of BRP-39 and PI3K/AKT signaling pathway in lungs. **Results** Compared with the control group, mice in model groups had the most severe airway remodeling, and the treatment of CDN and prednisone could attenuate this pathological changes. Results of immunohistochemistry and Western Blot indicated that com-

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(No. 2011ZB035);浙江省教育厅科研项目(No. Y201430732)

作者单位:1. 浙江中医药大学附属第一医院、浙江省中医院呼吸内科(杭州 310006); 2. 浙江中医药大学第一临床医学院(杭州 310053)

通讯作者:江立斌, Tel: 0571-86620305, E-mail: jkzjuedu@163.com

△现在单位为浙江省杭州市桐庐县中医院呼吸内科(杭州 311500)

DOI: 10.7661/j.cjim.20191217.396

pared with the control group, the expressions of BRP-39, PI3K and AKT protein significantly increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the expressions of BRP-39, PI3K and AKT protein obviously reduced in all medicated groups ($P < 0.01$). Intriguingly, compared to signal drug treatment group, the expressions of BRP39, PI3K and AKT were decreased in mice subjected to the combined treatment group ($P < 0.05$). Conclusions CDN could alleviate the airway remodeling in asthmatic mice, through the inhibition of BRP-39 expression and down-regulation of PI3K/AKT signaling pathway. Importantly, it is shown that CDN was equivalent to prednisone in attenuating the BRP-39 expression and PI3K/AKT pathway activation, which could be considered as a synergistic candidate for asthma treatment.

KEYWORDS con-saponin of *Dioscoreae Nipponicae*; asthma; breast regression protein-39; phosphatidylinositol 3-kinase

支气管哮喘(简称为哮喘)是一种常见的慢性呼吸系统疾病。气道重构被认为是引起不可逆性气道阻塞和难治性哮喘的病理基础和重要原因之一。国内外研究发现乳腺回归蛋白(breast regression protein-39, BRP-39)在多种疾病关于 Th2 诱导的炎症反应、细胞因子调控和组织结构重塑等方面都有重要作用,在哮喘气道重构中也起着重要作用^[1,2]。穿山龙具有抗炎,调节免疫,镇咳祛痰等作用,能够改善哮喘患者的症状,并且不良反应小,其提取物穿山龙总皂苷作为单药研究也受到越来越多学者的关注^[3,4]。本实验应用卵白蛋白(ovalbumin, OVA)致敏 BALB/c 小鼠复制慢性哮喘模型,通过观察穿山龙总皂苷对哮喘小鼠 BRP-39 表达及磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号途径的影响来探讨其作用机制。

材料与方法

1 动物 清洁级雌性 BALB/c 小鼠 50 只,6 ~ 8 周龄,体重(18 ± 2) g,由浙江中医药大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(沪)2008-0016,实验室符合国家动物实验设施屏蔽环境标准,动物实验条件合格证号:SYXK(浙)2013-0184,小鼠在实验室饲养适应 1 周,自由饮水,温度:(24 ± 1)℃,湿度:50% ~ 70%。动物实验参考《关于善待实验动物的指导性意见》,本实验经浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会审查通过(No. 2014-KL-082-01)。

2 药物 OVA(V 级、纯度 >98%,美国 Sigma 公司,批号:1001450693);硫酸铝钾(上海生物制品研究所,批号:110701);穿山龙总皂苷(杭州达文生物有限公司,批号:LD20130020F);醋酸泼尼松

片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:H33021207)。

3 主要试剂及仪器 BRP-39 抗体(R&D 公司,批号:XAHO21505);AKT 抗体(CST 公司,批号:0024);PI3K 抗体(CST 公司,批号:0004)。超声雾化仪,型号:980-A 型,上海医械专机厂;-80℃低温冰箱(NABILA175),日本松下电器公司;电子秤,型号:FA1004,上海天平仪器厂;光学显微镜,Olympus 公司,日本;水平电泳槽,Bio-Rad 公司,美国。

4 动物分组及模型的建立 50 只小鼠随机分成空白组、模型组、穿山龙总皂苷组、醋酸泼尼松组、联合治疗组,每组 10 只。采用 OVA 注射雾化吸入致敏激发法复制慢性哮喘小鼠模型^[5]。造模过程中小鼠无死亡。除空白组外,所有小鼠在造模第 0 天和第 12 天腹腔注射 0.05 mg OVA + 10% 硫酸铝钾混悬液 0.1 mL 以致敏,第 18 ~ 23 天连续每天予 5% OVA 生理盐水溶液超声雾化激发,30 min/次,每天 1 次,第 26 天起,予 5% OVA 生理盐水溶液超声雾化激发,30 min/次,每周 3 次,第 55 天处死小鼠。空白组用等量生理盐水替代进行腹腔注射和雾化吸入。

5 干预方法 各组均于实验第 18 天起灌胃给药,每天 1 次,至第 55 天。根据前期研究结果^[5,6],以相当于临床成人用量的 5 倍,穿山龙总皂苷组给予穿山龙总皂苷 40 mg/(kg · d)灌胃,泼尼松组给醋酸泼尼松 5 mg/(kg · d)灌胃;联合治疗组予穿山龙总皂苷 20 mg/(kg · d)加醋酸泼尼松 2.5 mg/(kg · d)灌胃;空白组和模型组给予相同体积的生理盐水灌胃。各组均于雾化吸入后给药,每天 1 次,实验第 18 天到 55 天连续给药。

6 标本收集 每只小鼠最后 1 次雾化激发后 24 h 内用 3% 戊巴比妥 3 mL/kg 腹腔注射麻醉开胸,进行左侧支气管肺泡灌洗,冷 PBS 灌洗 0.3 mL/次,

3 次,回吸率在 80% 以上,4 ℃ 800 r/min 离心,5 min,收集上清液,-20 ℃ 保存备用。用含 1% 肝素的无菌生理盐水 100 mL 快速冲洗肺血管床后,取右肺中叶肺组织(含亚段支气管)和中间支气管,置于 4% 多聚甲醛溶液固定。

7 检测指标及方法

7.1 气道壁厚度及平滑肌厚度测定 将经 4% 多聚甲醛固定后的右侧气道组织,石蜡包埋、切片,厚约 5 μm ;石蜡切片进行常规苏木精-伊红染色,观察病理形态学改变;每只鼠随机选 3 张苏木精-伊红染色切片,每张切片中选直径为 200 ~ 400 μm ,长径/短径 ≤ 1.2 ,较规整的小支气管,选其中的 2 ~ 6 个支气管横截面积。

7.2 免疫组化检测 BRP-39、PI3K 及 AKT 蛋白表达 BRP-39、PI3K 及 AKT 免疫组织化学半定量分析,石蜡切片常规脱蜡至水,30% 过氧化氢 1 份 + 蒸馏水 10 份混合,室温 5 ~ 10 min 以灭活内源性酶,蒸馏水洗 3 次,每次 5 min;采用微波抗原修复;滴加 5% BSA 封闭液,室温反应 20 min,甩去多余液体,不洗;各组分别滴加 1:100 的 I 抗(兔抗鼠 BRP-39、PI3K 及 AKT 多克隆抗体),4 ℃ 过夜;PBS 洗净后,滴加生物素化的 II 抗(羊抗兔 IgG),37 ℃ 反应 30 min,PBS 洗 3 次,每次 2 min;滴加链酶亲和素-生物素-过氧化物酶复合液,37 ℃ 反应 30 min,PBS 洗 4 次,每次 5 min;滴加 DAB 显色试剂盒中 A、B、C 液各 1 滴,室温下显色,镜下控制反应时间(10 min 左右),蒸馏水洗,苏木精轻度复染,中性树胶封片观察。阴性对照以磷酸盐缓冲液代替一抗,其他条件均相同。染色判断标准:阴性为不着色,弱阳性呈淡黄色,阳性呈黄色,强阳性呈棕黄色或棕色。随机取 10 个视野,采用计算机图像处理软件测定各组气道壁 BRP-39、PI3K 及 AKT 含量(以免疫组织化学染色阳性单位 AOD 值表示)。

7.3 Western Blot 检测 BRP-39、PI3K 及 AKT 蛋白表达 取气道组织经液氮内研磨后放入 Eppendorf 管中,加入 200 μL 的蛋白裂解液冰浴中机械匀浆,4 ℃ 过夜,4 ℃ 12 000 $\times g$ 离心 45 min,吸出上清。采用 Folin-酚试剂法进行蛋白定量后,取 40 μg 和蛋白质加载染料[含有 8% 十二烷基硫酸钠、0.04% 考马斯蓝 R-250、40% 甘油、200 mmol/L 盐酸缓冲液(pH6.8)和 10% 2-巯基乙醇]一起煮沸至 100 ℃ 10 min,然后进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳观测。蛋白质加入上样孔中,电泳后湿转至聚偏二氟乙烯膜上,加入主要抗体(1:2 000 稀释液)共同孵育过夜,次

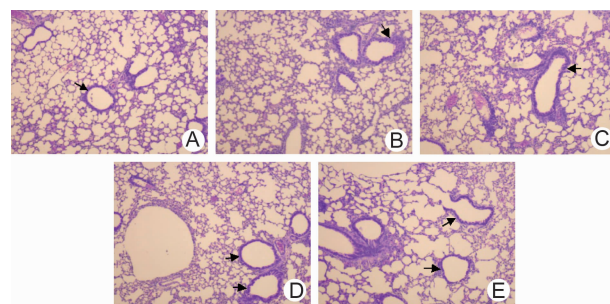
日加入辣根过氧化物酶标记的二次抗体(1:5 000),洗膜后,加入化学发光试剂(ECL)显色、胶片曝光。在凝胶成像分析系统上行摄像分析并计算出检测蛋白灰度值。

8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件处理。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,先对各组数据行正态性检验和方差齐性分析,若符合正态性检验的两组间比较采用 t 检验,若不符合正态分布,则行非参数多重秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组行为学变化 空白组小鼠雾化吸入后无明显异常反应,模型组小鼠雾化后,出现烦躁不安,易惊,呼吸急促,抓耳挠腮,毛色失去光泽,二便失禁等症状。醋酸泼尼松组、穿山龙总皂苷组及联合组与模型组症状相似,但程度明显减轻。

2 各组 HE 染色病理切片变化(图 1) 空白组小鼠气道上皮完整,无明显增厚,气道周围偶见极少量炎性细胞,肺泡壁结构完整。模型组小鼠气道壁明显增厚,气道及血管周围有大量炎性细胞浸润,以嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞为主,气道壁增厚,管腔狭窄,气道平滑肌增厚。穿山龙总皂苷组、泼尼松组和联合组小鼠气道仍有炎性细胞浸润、气道平滑肌增厚,气道壁增厚,官腔狭窄,但均有所改善。



注:A 为空白组;B 为模型组;C 为穿山龙总皂苷组;D 为泼尼松组;E 为联合治疗组;箭头所指为气道壁结构

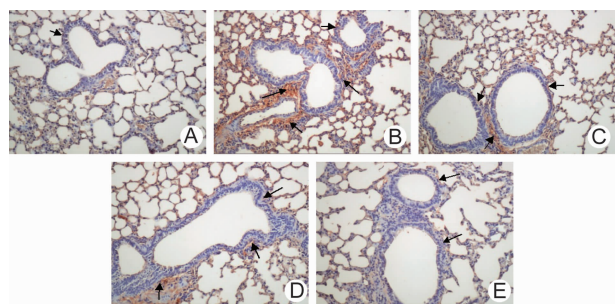
图 1 各组 HE 染色病理切片变化 (HE, $\times 100$)

3 各组 BRP-39、PI3K 及 AKT 免疫组化结果比较(表 1,图 2 ~ 4) 与空白组比较,模型组 BRP-39、PI3K、AKT 阳性表达 AOD 值均增高($P < 0.01$)。与模型组比较,各药物干预组 BRP-39、PI3K、AKT 阳性表达 AOD 值均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$);分别与穿山龙总皂苷组、泼尼松组比较,联合治疗组 BRP-39、PI3K 及 AKT 阳性表达 AOD 值有明显降低($P < 0.05$)。

表 1 各组小鼠 BRP-39、PI3K 及 AKT 免疫组化结构比较 ($\bar{x} \pm s$)

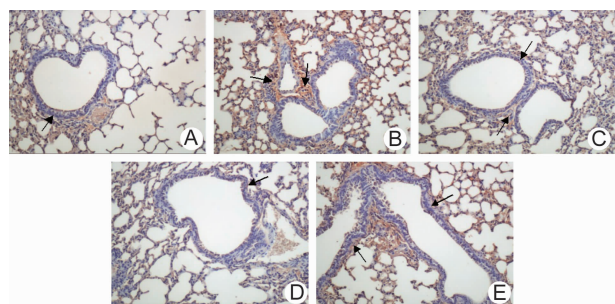
组别	n	BRP-39	PI3K	AKT
空白	10	4.48 ± 0.95	5.18 ± 0.82	4.98 ± 0.89
模型	10	11.92 ± 1.69 *	10.06 ± 1.50 *	11.02 ± 1.89 *
穿山龙总皂苷	10	7.44 ± 0.76 $\Delta\Delta\Delta$	7.78 ± 1.16 $\Delta\Delta$	8.00 ± 1.17 $\Delta\Delta$
泼尼松	10	8.38 ± 1.16 $\Delta\Delta\Delta$	7.50 ± 0.86 $\Delta\Delta$	7.74 ± 0.61 $\Delta\Delta\Delta$
联合治疗	10	6.11 ± 0.62 $\Delta\Delta$	6.36 ± 0.70 $\Delta\Delta$	6.56 ± 0.81 $\Delta\Delta$

注: 表内所有数据需 $\times 10^{-2}$; 与空白组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与联合治疗组比较, $\Delta P < 0.05$



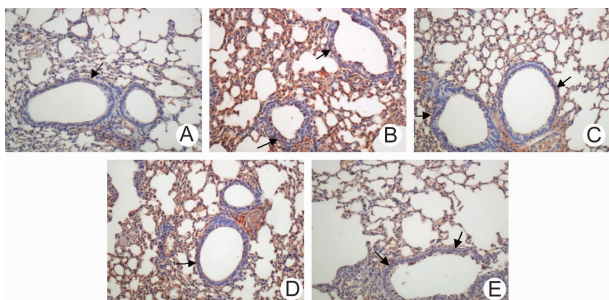
注: A 为空白组; B 为模型组; C 为穿山龙总皂苷组; D 为泼尼松组; E 为联合治疗组; 箭头指 BRP-39 阳性表达

图 2 各组小鼠肺组织 BRP-39 免疫组化结果 (DAB 显色, $\times 200$)



注: A 为空白组; B 为模型组; C 为穿山龙总皂苷组; D 为泼尼松组; E 为联合治疗组; 箭头指 PI3K 阳性表达

图 3 各组小鼠肺组织 PI3K 免疫组化结果 (DAB 显色, $\times 200$)



注: A 为空白组; B 为模型组; C 为穿山龙总皂苷组; D 为泼尼松组; E 为联合治疗组; 箭头指 AKT 阳性表达

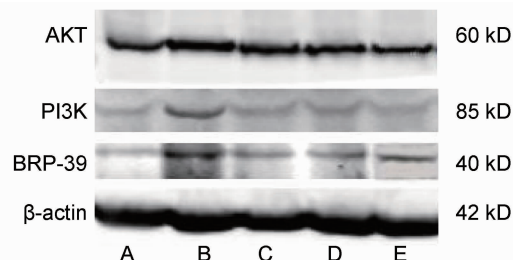
图 4 各组小鼠肺组织 AKT 免疫组化结果 (DAB 显色, $\times 200$)

4 各组 BRP-39、PI3K 及 AKT 表达灰度值比较 (表 2, 图 5) 与空白组比较, 模型组 BRP-39、PI3K、AKT 蛋白表达均有升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 各药物干预组 BRP-39、PI3K、AKT 蛋白表达均降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 分别与穿山龙总皂苷、泼尼松组比较, 联合治疗组 BRP-39、PI3K、AKT 表达均有明显降低 ($P < 0.05$)。

表 2 各组 BRP-39、PI3K、AKT 表达灰度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BRP-39	PI3K	AKT
空白	10	0.45 ± 0.073	0.54 ± 0.062	27.16 ± 4.972
模型	10	0.93 ± 0.113 *	0.92 ± 0.095 *	56.55 ± 7.227 *
穿山龙总皂苷	10	0.67 ± 0.064 $\Delta\Delta\Delta$	0.78 ± 0.093 $\Delta\Delta$	46.11 ± 5.715 $\Delta\Delta$
泼尼松	10	0.66 ± 0.054 $\Delta\Delta\Delta$	0.77 ± 0.088 $\Delta\Delta$	45.49 ± 6.864 $\Delta\Delta$
联合治疗	10	0.57 ± 0.049 $\Delta\Delta$	0.64 ± 0.049 $\Delta\Delta$	34.74 ± 4.042 $\Delta\Delta$

注: 表内所有数据需 $\times 10^{-2}$; 与空白组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与联合治疗组比较, $\Delta P < 0.05$



注: A 为空白组; B 为模型组; C 为穿山龙总皂苷组; D 为泼尼松组; E 为联合治疗组

图 5 各组小鼠 Western Blot 检测后显影效果图

讨论

中药穿山龙是薯蓣科薯蓣属植物穿龙薯蓣的根茎, 主要含薯蓣皂苷、薯蓣皂苷元、25- Δ -螺旋甾-3, 5-二烯、纤细薯蓣皂苷、穗菰甾甾苷、25-D-螺旋甾-3, 5-二烯及对羟基苄基酒石酸^[7,8]。穿山龙总皂苷水解产生薯蓣皂苷元。薯蓣皂苷元与甾体激素类药物结构相近。穿山龙总皂苷经口给药后在胃肠道中能较快地被吸收, 药-时曲线下面积较大, 利用程度较高^[9]。本课题组前期研究发现穿山龙总皂苷可以调节 MMP-9、TIMP-1 的表达、抑制白介素-17A 的表达, 抑制气道平滑肌增殖, 抑制慢性哮喘小鼠气道重塑, 并能上调哮喘小鼠糖皮质激素受体 α 的表达^[5,6,10,11]。

Moffatt MF^[12] 回顾了世界范围内针对哮喘发病相关基因的全基因组关联性研究, 最终确定了 CH13L1 基因和 ORMDL3 基因与哮喘的发病关系最为密切。CH13L1 基因编码的产物是壳质酶样蛋白 (YKL-40)。YKL-40 是存在于哺乳动物的一种壳质酶类似物蛋白 (chitinase-like protein, CLP), 被认为是 CLP 在哺乳动物中的一种

表型,其小鼠同源体称为 BRP-39。近年来研究发现 BRP-39/YKL-40 在多种疾病 Th2 诱导的炎症反应、细胞因子调控和组织结构重塑等方面都有重要作用,是 Th2 介导的疾病的治疗性靶点,在哮喘气道重构中也起着重要作用^[13]。Bara I 等^[14]研究发现 YKL-40 能增加 ASM 细胞的增殖与迁移能力,提示 YKL-40 在哮喘气道重构、尤其在哮喘气道 ASM 增殖迁移中扮演重要的角色。BRP-39/YKL-40 刺激 ASM 细胞的增殖和迁移,依赖于激活 PI3K/AKT/PKB 信号途径^[2]。抑制 PI3K/AKT 信号通路能减轻卵白蛋白激发哮喘模型的气道重构^[15]。

本实验应用 OVA 致敏 BALB/c 小鼠复制慢性哮喘模型,观察穿山龙总皂苷对哮喘小鼠 BRP-39 表达及 PI3K/AKT 信号途径活化的影响。结果显示模型组 BRP-39、PI3K、AKT 蛋白的表达要明显高于空白组,并差异有统计学意义,说明 BRP-39、PI3K/AKT 信号通路在哮喘气道重塑中起着重要作用。各药物干预组与模型组比较,差异均有统计学意义,说明各治疗组可以通过抑制 BRP-39 的表达,抑制 PI3K/AKT 信号通路,从而抑制慢性哮喘小鼠的气道重塑,达到治疗哮喘的目的。与泼尼松组比较,穿山龙总皂苷组 BRP-39、PI3K、AKT 蛋白表达均无差异,说明穿山龙总皂苷抑制 BRP-39 表达及 PI3K/AKT 信号通路与醋酸泼尼松效果相当。与穿山龙总皂苷、泼尼松组相比,联合治疗组 BRP-39、PI3K、AKT 表达均有明显降低,提示穿山龙总皂苷与泼尼松联合治疗存在协同作用,其机制可能与本课题组前期研究发现穿山龙总皂苷能上调哮喘小鼠糖皮质激素受体 α 表达相关^[11]。通过本实验发现穿山龙总皂苷能抑制 BRP-39 的表达、抑制 PI3K/AKT 信号通路、抑制哮喘小鼠气道重塑,PI3K/AKT 信号通路极有可能是 BRP-39 下游的一条极其重要的信号通路。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Lee CG, Elias JA. Role of breast regression protein-39/YKL-40 in asthma and allergic responses[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2010, 2(1): 20-27.
- [2] Lee CG, Dela Cruz CS, Herzog E, et al. YKL-40, a chitinase-like protein at the intersection of inflammation and remodeling[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(7): 692-693.

- [3] 刘玉玲, 佟继铭, 陈光辉. 穿山龙地上部分水提取物抗炎作用研究[J]. 承德医学院学报, 2008, 25(4): 349-351.
- [4] 王爱利, 王悦, 郭佳, 等. 穿山龙总皂苷对臭氧诱导的小鼠气道高反应性和 IL-17A 表达的影响[J]. 生物医学工程研究, 2018, 37(4): 430-435.
- [5] 胡晶晶, 杨珺超, 汪璐, 等. 穿山龙总皂苷对哮喘小鼠气道重塑及 MMP-9、TIMP-1 表达的影响[J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(6): 1-4.
- [7] 何宝俊, 刘振庸, 金光石, 等. 穿山龙水溶性有效成分的研究 I——对-羟苄基酒石酸的分离和鉴定[J]. 药学学报, 1980, 15(12): 764.
- [8] 方一苇, 赵家俊, 贺玉珍, 等. 穿龙薯蓣中两种水难溶性甾体皂甙的结构研究[J]. 药学学报, 1982, 17(5): 388.
- [9] 刘树民, 张宁, 周琦, 等. 药理效应法测定穿山龙总皂苷的药动学参数[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 75-79.
- [6] 蔡晓璐, 王真, 江立斌. 穿山龙总皂苷对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(6): 756-760.
- [10] 叶育双, 宋康, 江立斌. 穿山龙总皂苷对慢性迁延期哮喘小鼠白介素-17A 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 168-171.
- [11] Yang JC, Wang Z, Wang Y, et al. Anti-trachea inflammatory effects of diosgenin from *Dioscorea nipponica* through interactions with glucocorticoid receptor α [J]. J Int Med Res, 2017, 45(1): 101-113.
- [12] Moffatt MF. Genes in asthma: new genes and new way[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008, 8(5): 411-417.
- [13] Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma[J]. N Engl J Med, 2007, 357(20): 2016-2027.
- [14] Bara I, Ozier A, Girodet PO, et al. Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(7): 715-722.
- [15] Wang J, Li F, Yang M, et al. FIZZ1 promotes airway remodeling through the PI3K/Akt signaling pathway in asthma[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5): 1265-1270.

(收稿: 2018-11-28 在线: 2020-01-07)

责任编辑: 白 霞