

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20240927.007

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240927.1913.014>

基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路研究平喘颗粒对咳嗽变异性哮喘小鼠气道炎症的作用机制

肖靖¹, 王彤², 吴虹润³, 崔瑞琴³✉

(1. 宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院, 宁夏 银川 750021; 2. 宁夏回族自治区第四人民医院, 宁夏 银川 750021; 3. 宁夏医科大学中医学院, 宁夏 银川 750004)

[摘要] **目的:** 通过研究咳嗽变异性哮喘(CVA)模型小鼠肺组织的TLR4、MyD88和NF- κ B表达来探讨平喘颗粒减轻CVA气道炎症的作用机制。**方法:** 将60只小鼠按照数字表法随机分成空白组、模型组、平喘颗粒组以及阳性对照组(孟鲁司特钠组)。腹腔注射致敏液(鸡蛋清白蛋白100 μ g+氢氧化铝20 μ g)联合雾化激发(1.5%鸡蛋清白蛋白)制备CVA模型。在雾化激发的同时不同分组对应予以平喘颗粒、孟鲁司特钠、生理盐水灌胃。采用H&E染色法对小鼠肺组织形态进行观察,酶联免疫吸附试验检测小鼠血清中IL-4、IL-13含量,免疫组化染色法检测TLR4和NF- κ B蛋白表达情况,免疫印迹法检测小鼠肺组织中TLR4、MyD88以及NF- κ B蛋白的表达量。**结果:** 与空白组对比,模型组小鼠肺组织中可见炎性细胞浸润较多,支气管壁结构不完整,上皮部位增厚,肺泡明显扩张;TLR4、MyD88、NF- κ B蛋白相对表达量在小鼠肺组织中均显著升高($P<0.05$, $P<0.001$);IL-4、IL-13含量在小鼠血清中明显升高($P<0.001$)。与模型组对比,平喘颗粒组和阳性对照组肺组织中可见炎性细胞浸润减少,上皮部位厚度减少,支气管壁结构形态完整;肺组织中NF- κ B、MyD88和TLR4的蛋白表达明显下调($P<0.05$, $P<0.01$);小鼠血清中炎症因子IL-4和IL-13水平下调明显($P<0.05$, $P<0.001$)。**结论:** 平喘颗粒能下调小鼠肺组织中TLR4、MyD88和NF- κ B的表达水平,进而抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的激活,有效缓解CVA小鼠的气道炎症。

[关键词] TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路;平喘颗粒;咳嗽变异性哮喘;气道炎症

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)11-0833-07

Mechanism of Pingchuan Granules on airway inflammation in mice with cough variant asthma based on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway

XIAO Jing¹, WANG Tong², WU Hongrun³, CUI Ruiqin³✉

(1. Ningxia Hui Autonomous Region Chinese Medicine Hospital and Research Institute, Yinchuan 750021, China; 2. Ningxia Hui Autonomous Region No. 4 People's Hospital, Yinchuan 750021, China; 3. College of Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the Research Project of Health System in Ningxia Hui Autonomous Region (2022-NWKY-030)

[Author]: XIAO Jing, Associate Chief Physician, E-mail: 13995086471@163.com.

[Correspondence to]: CUI Ruiqin, Chief Physician, E-mail: Cuirq99@sina.com.

Received: 2024-06-21

Revised: 2024-09-19

JHMU, 2025;31(11):833-839

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of Pingchuan Granules in reducing cough variant asthma (CVA) airway inflammation by exploring the expression of TLR4, MyD88, and NF- κ B in lung tissue of mice with CVA. **Methods:** A total of 60 mice were randomly divided into the blank group, model group, Pingchuan Granules group, and positive control group (montelukast sodium group) using the number table method. Intraperitoneal injection of sensitization solution (100 μ g OVA + 20 μ g alumi-

[基金项目] 宁夏回族自治区卫生健康系统科研课题(2022-NWKY-030)

[作者简介] 肖靖,副主任医师,E-mail:13995086471@163.com。

[通讯作者] 崔瑞琴,主任医师,E-mail:Cuirq99@sina.com。

[收稿日期] 2024-06-21

[修回日期] 2024-09-19

网络出版时间: 2024-09-29 15:17:58

num hydroxide) combined with nebulization stimulation (1.5% OVA) was used to build a CVA model. At the same time, different groups were given Pingchuan Granules, montelukast sodium, and physiological saline by gavage. H&E staining was used to observe the morphology of mice lung tissues; enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the levels of IL-4 and IL-13 in the serum of mice, immunohistochemical staining was used to detect TLR4 and NF- κ B protein expression, and Western blot was used to detect TLR4, MyD88, and NF- κ B protein expression levels. **Results:** Compared to the blank group, the model group mice showed more infiltration of inflammatory cells in the lung tissues, incomplete bronchial wall structure, thickening of epithelial areas, and significant expansion of alveoli; TLR4, MyD88, and NF- κ B protein were significantly increased in mice lung tissues ($P<0.05$, $P<0.001$); the levels of IL-4 and IL-13 were significantly increased in the serum of mice ($P<0.001$). Compared to the model group, the Pingchuan Granules group and the positive control group showed reduced infiltration of inflammatory cells in lung tissues, reduced thickness of epithelial sites, and intact morphology of bronchial wall structure; the relative expression levels of TLR4, MyD88, and NF- κ B proteins in the lung tissues of mice were significantly increased ($P<0.05$, $P<0.001$); the levels of inflammatory factors IL-4 and IL-13 in the serum of mice were significantly downregulated ($P<0.05$, $P<0.001$). **Conclusion:** Pingchuan Granules can down-regulate the expression levels of TLR4, MyD88, and NF- κ B in mice lung tissues, further inhibit the activation of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway, and effectively improve airway inflammation in CVA mice.

[Key words] TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway; Pingchuan Granules; Cough variant asthma; Airway inflammation

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是以反复咳嗽为主要临床症状的儿科呼吸系统疾病,其发病率受环境、饮食等因素影响,呈上升趋势^[1]。反复咳嗽是CVA的主要症状,患儿虽然没有喘息、哮鸣等典型哮喘的症状,但具有气道高反应性的表现,若家长未及时发现、及时治疗会导致病情缠绵难愈,最终发展为典型哮喘^[2]。CVA的发病机制尚未完全明确,现代研究认为与气道炎症、过敏、环境因素等相关^[3]。核因子- κ B(NF- κ B)信号通路通常在免疫、炎症、代谢等疾病中起到重要作用,研究表明,中药复方能够调控NF- κ B信号通路的激活,抑制气道炎症,从而起到医治CVA的作用^[4]。

西医治疗CVA多选用支气管扩张剂、吸入糖皮质激素及白三烯受体拮抗剂等,但用药周期长,一旦停药可能会使病情反复,还存在产生药物副作用的风险^[5],在临床上患儿与家长往往不能遵医嘱坚持服药。赵颖主任基于钱乙“五脏理论”,根据CVA的病因病机,结合西北地区气候特点,辨证施治,创立平喘颗粒,该方具有祛风润燥,消痰止咳的功效,在临床应用过程中,能有效缓解患儿咳嗽、咳痰、气急等症状^[6],但其作用机理仍不明确。本课题以CVA小鼠模型为载体,研究平喘颗粒和孟鲁司特钠分别干预治疗后,检测NF- κ B通路相关蛋白在各组小鼠肺组织中的表达情况,进而验证假说—平喘颗粒可能通过抑制CVA小鼠肺组织中NF- κ B信号通路的激活,减少炎症细胞浸润和炎性介质释放,从而改善气道炎症,旨在为临床治疗CVA提供新的中医药理论,同时为平喘颗粒的临床应用提供深入研究的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 60只SPF级20~25g雌性BALA/c小鼠,均购买于宁夏医科大学实验动物中心。BALA/c小鼠在标准实验室条件下适应性喂养7d后开始实验。所有的动物实验均严格按照国家健康协会公布的实验动物护理和使用指南来执行^[7]。本研究通过了宁夏医科大学实验动物福利伦理审查(伦理批号:LACUC-2023-246)。

1.1.2 实验药物 平喘颗粒主要组成:桑白皮、紫菀、炒僵蚕各18g,地龙、紫苏子、紫石英、防己各16g,地骨皮17g及炒苦杏仁18g。将以上药物煎煮并浓缩成1g/mL(相当于每毫升溶液中1g生药),在使用前,用蒸馏水配制以获得所需的药物浓度。药物由宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院制剂中心制备。孟鲁司特钠咀嚼片由杭州默沙东制药有限公司生产,药品批准文号:J20130054。

1.1.3 实验试剂 鸡蛋清白蛋白(批号:S12015,上海源叶生物科技有限公司);氢氧化铝(批号:HY-B1521, MCE);白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13)试剂盒(批号:JL20266-96T,上海江莱生物公司);Toll样受体4(TLR4)、髓样分化因子88(Myd88)、核转录因子 κ B(NF- κ B)p65抗体购自武汉三营生物技术有限公司(货号:19811-1-AP、67969-1-Ig、10745-1-AP);全蛋白提取试剂盒、BCA蛋白含量检测试剂盒(批号:KGP250、KGB2101-50,江苏凯基生物)。致敏液的配置:将100 μ g鸡蛋清白蛋白与20 μ g氢氧化铝混合在200 μ L生理盐水中溶解。

1.1.4 实验仪器 实验所用仪器包括德国Leica公

司切片刀和切片机;浙江金华益迪医疗设备有限公司脱水机、包埋机、组织摊片机;日本Olympus公司倒置显微镜;1510全波长酶标仪;美国Thermo Fisher Scientific公司多功能成像仪;美国BIO-RAD公司凝胶电泳仪等。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立及分组 在实验室条件下,将60只雌性BALA/c小鼠进行了为期7 d的适应性饲养,其中室温维持在22~26℃、相对湿度保持在50%~60%的环境下,分组方法采用数字表法,随机分为空白组、模型组、平喘颗粒组以及阳性对照组(孟鲁司特钠组)4组,每组15只。CVA小鼠模型制备方法参考文献所述^[8,9];除空白组以外,其余3组小鼠均在第1、7、14 d接受200 μ L致敏液的腹腔注射;空白组腹腔注射生理盐水200 μ L。从第21 d起,除空白组外,其他各组小鼠均给予1.5% OVA溶液超声雾化激发,空白组用生理盐水雾化激发,30 min/d,共激发14 d。当小鼠出现明显的腹部肌肉收缩、呼吸频率加快、呼吸加深等典型气道痉挛症状及打喷嚏、抓耳挠鼻等过敏症状时,表明CVA小鼠造模成功。对小鼠进行麻醉处死,剖取肺组织,进行H&E染色验证模型建立是否成功。

1.2.2 给药方式 参照实验动物和人体临床用药剂量换算公式对小鼠灌胃剂量进行换算,平喘颗粒组按照3 g/kg的剂量进行灌胃,阳性对照组予以孟鲁司特钠咀嚼片捣碎、研末并配制成溶液,按照1 mg/kg的剂量灌胃,空白组和模型组分别按照10 mL/kg的剂量给予等剂量生理盐水灌胃,连续灌胃7 d。

1.2.3 相关指标检测及方法 每组小鼠在最后1次给药24 h后用异氟烷麻醉,并用镊子将小鼠眼球摘除取血。将血液在室温下静置2 h,离心机离心(3 000 r/min, 15 min),小心吸取上层血清,标记,置于-80℃冰箱中储存,待检。从小鼠体内提取双侧肺组织,一侧的肺组织被浸泡在4%的多聚甲醛溶液中以进行固定,此部分用于进行H&E染色和免疫组化染色分析;而另一侧的肺组织则快速冷冻于液氮中,用于后续的免疫印迹检测。

1.2.3.1 H&E染色法肺组织的病理变化进行观察 将各组小鼠肺组织切成大小合适的组织块,并进行包埋和切片。使用二甲苯脱蜡、烤片处理后,再根据操作步骤利用苏木精、伊红染液对切片进行染色。染色过程中包含切片脱水,二甲苯透明以及中性树胶封片的操作。最后在显微镜下对切片组织中的病理特征进行观察。

1.2.3.2 ELISA法检测小鼠血清中IL-4、IL-13的水平 在使用ELISA试剂盒处理样本时,需严格遵循说明书的操作步骤。反应终止后,应用酶标仪检测各实验孔450 nm处光密度值(OD值),根据所得数据绘制标准曲线,代入计算小鼠血清中IL-4、IL-13含量。这一过程确保了实验结果的准确性和可重复性。

1.2.3.3 免疫组化法检测小鼠肺组织中NF- κ B和TLR4的表达 按免疫组化试剂盒操作步骤处理各组小鼠肺组织切片,按照组织大小依次进行脱蜡水化、抗原修复、完成阻断内源性过氧化物酶,按组织大小滴加适量一抗,滴加反应增强液,滴加适量加强酶标IgG聚合物,加入适量新鲜配制的DAB显色液体显色,复染,脱水,透明,封片。

1.2.3.4 Western blot检测肺组织中NF- κ B、MyD88及TLR4的蛋白表达水平 每组取大小合适的小鼠肺组织,每50 mg肺组织中加入500 μ L裂解液进行匀浆,以裂解液12 000 r/min离心15 min,然后取上清。蛋白质定量之后,将30 μ g蛋白上样进行凝胶电泳分离,然后转于PVDF膜上4℃封闭过夜,再依次添加稀释后的TLR4抗体、MyD88抗体、NF- κ B抗体(稀释倍数均为1:1 000),室温孵育1 h。加入二抗,室温孵育1 h^[10]。洗膜后置于法医学发光仪下检测条带。

1.3 统计学处理

实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 23.0统计软件析结果。多组间比较采用one-way ANOVA分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 H&E染色法观察肺组织的病理变化

H&E染色结果显示空白组小鼠肺组织支气管壁结构保持完整,管腔内上皮细胞呈现出整齐的排列,肺泡未见扩张情况;与空白组相比,模型组支气管管腔内上皮部位增厚,可见炎性细胞大量浸润,肺泡扩张明显,肺泡壁显著增厚。与模型组相比,平喘颗粒组及阳性对照组支气管壁结构均有改善,管腔上皮部位增厚不明显,炎性细胞浸润减少,肺泡无明显扩张,肺泡壁无明显增厚,见图1。

2.2 小鼠血清中IL-4、IL-13的含量变化检测结果

与空白组相比,模型组小鼠血清中IL-4、IL-17表达量显著升高($P < 0.001$),与模型组相比,平喘颗粒组和阳性对照组血清中小鼠IL-4表达量明显降低($P < 0.05$, $P < 0.001$),(F 值:IL-4:52.27、IL-17:73.87),见图2。

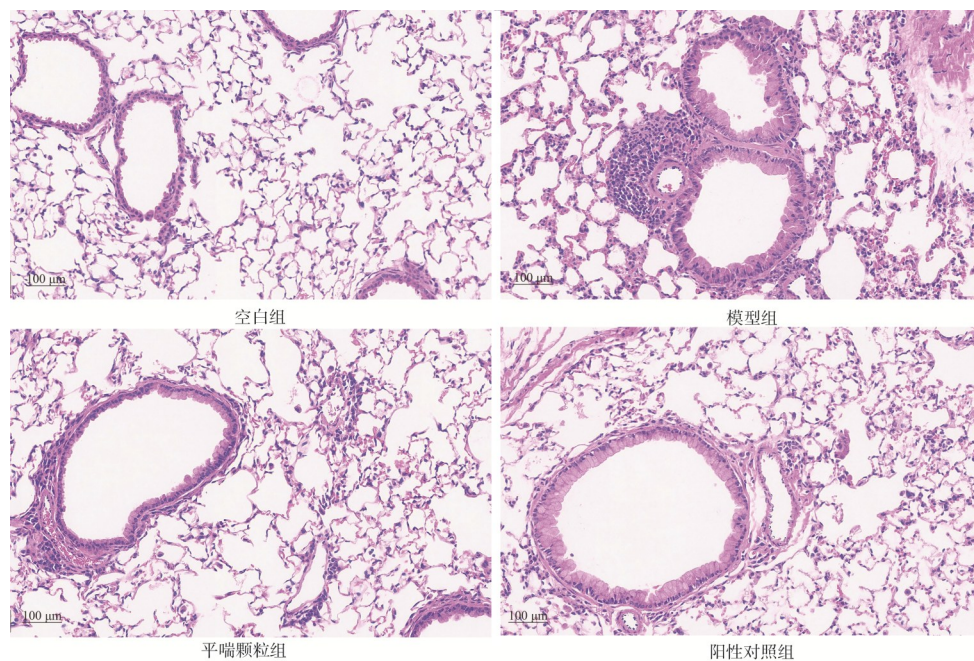
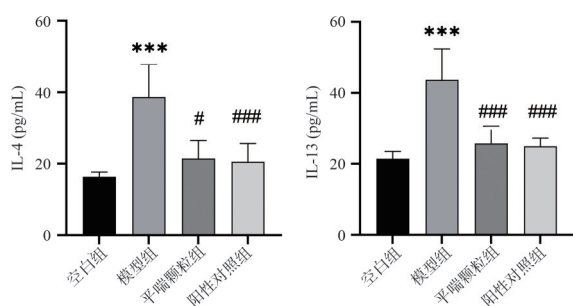


图1 小鼠肺组织病理学改变(×200)

Fig 1 Lung histopathological changes in mice (×200)



与空白对照组相比,*** $P<0.001$;与模型组相比,* $P<0.05$,### $P<0.001$

图2 ELISA法检测小鼠血清中IL-4、IL-13的水平

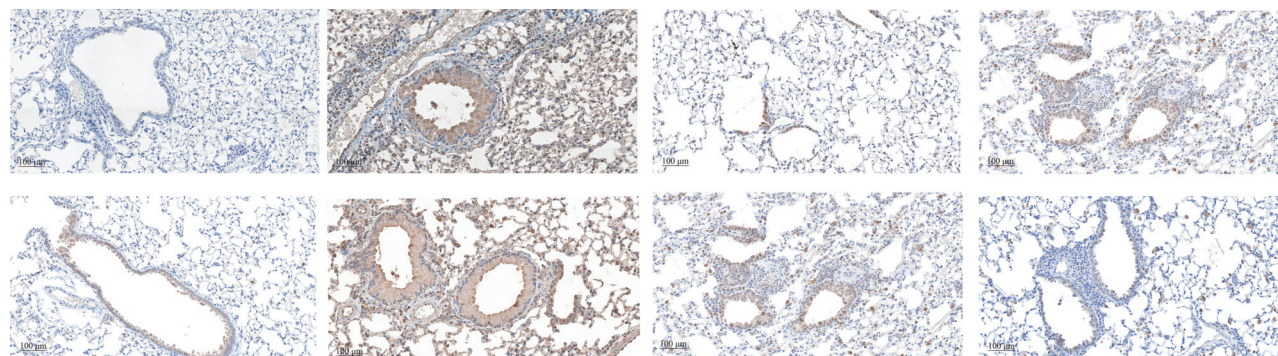
Fig 2 Serum levels of IL-4 and IL-13 in mice detected by ELISA

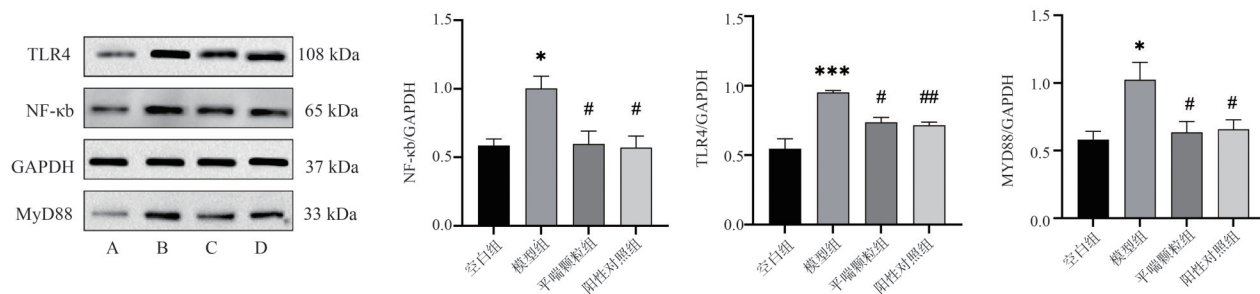
2.3 免疫组化法染色观察小鼠肺组织变化

免疫组化结果显示:与空白组比较,模型组小鼠肺组织中TLR4和NF- κ B抗体在气道周围及肺泡壁有阳性表达;与模型组比较,平喘颗粒组和阳性对照组小鼠肺组织中TLR4和NF- κ B阳性表达减轻,见图3。

2.4 平喘颗粒对CVA小鼠肺组织中NF- κ B、MyD88及TLR4蛋白表达的影响

与空白组相比,模型组CVA小鼠肺组织中NF- κ B、MyD88及TLR4蛋白表达量显著上升($P<0.05$, $P<0.001$);对比模型组,平喘颗粒组及阳性对照组NF- κ B、MyD88和TLR4表达明显下调($P<0.05$, $P<0.01$), (F 值: NF- κ B: 6.794、MyD88: 5.187、TLR4: 15.77),见图4。

图3 小鼠肺组织NF- κ B、TLR4蛋白表达(×200)Fig 3 Expression of NF- κ B and TLR4 protein in mice lung tissues (×200)



与空白对照组相比, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$; 与模型组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

图4 Western blot检测各组小鼠肺组织中NF-κB、MyD88及TLR4蛋白表达水平

Fig 4 Expression levels of NF-κB, MyD88, and TLR4 protein in mice lung tissues of all groups detected by Western blot

3 讨论

传统中医古籍中未见有咳嗽变异性哮喘的记录,但根据其症状和特点可归纳至“风咳”范畴。《诸病源候论·咳嗽病诸候》云:“风咳,语因咳言不得竟是也”,指出风咳的主要症状为咽痒,气急呛咳^[11]。《黄帝内经》中阐述了“风咳”的影响:“久咳不已,则三焦受之,三焦咳状,咳而腹满,不欲食饮,此皆聚于胃,关于肺,使人多涕唾而面浮肺气逆也”^[12],说明长期咳嗽会影响三焦,引起腹部胀满,食欲不振,这些症状与胃和肺的功能障碍有关,并可能导致面部浮肿和气逆。咳嗽变异性哮喘的致病外因,通常归咎于风、痰、热、瘀等外来的邪气,尤其是风邪;内因则是由于肺、脾、肾、肝四脏功能紊乱失调,尤以肺、脾、肾虚更为明显。小儿脏腑娇嫩,脏腑功能尚未完善,风邪善行数变,是故小儿易受风邪侵袭。鼻咽为“肺之门户”,邪气由此入里,正如沈金鳌《幼科释谜·卷四》所述:“卫气虚,元府不闭,腠理常疏,虚邪贼风,卫阳受撼”,咽喉不利,肺气失宣,发为此病。

CVA具有病程长,迁延不愈的特点,本课题组致力于小儿肺系疾病的研究,认为本病由外感风邪引动内藏之伏风,伏风化燥,耗伤肺津,肺失濡养,导致肺宣降失调,而致肺气上逆,痰随气上。平喘颗粒是宁夏中医医院暨中医研究院儿科专家赵颖主任总结多年临床经验的自拟方剂,治疗上以祛风润燥,消痰止咳为法,在临床使用中疗效颇佳^[13]。全方由9味药物组成,具体药物如下:炒紫苏子、蜜紫菀、地龙、炒僵蚕、炒苦杏仁、桑白皮、地骨皮、紫石英、防己。方中炒紫苏子性辛温,入肺、大肠经,具备降气化痰,止咳平喘的功能,为君药;蜜紫菀性辛温苦,入肺经,擅润肺下气,化痰止咳;炒苦杏仁擅长降肺气,止咳平喘之功尤其显著,与炒紫苏子同用,可助炒紫苏子行气止咳之功,为臣药。桑白

皮味甘性寒,能清肺泻火,泻肺平喘,地骨皮同为甘寒之品,入肺经,桑白皮质润,擅清肺中邪热,地骨皮质轻,能降肺中伏火,两药同用,可助清肺止咳平喘之功。紫石英性温味甘,可温肾助阳平喘。地龙性寒,清肺平喘,祛风止痉;僵蚕性温味咸、辛,《本草纲目》中记载:“僵蚕,散风痰结核,疗肿风痔”,僵蚕与地龙同用,可增其祛风之效。防己性寒味苦辛,擅祛风除湿。诸药相合,共奏祛风润燥、消痰止咳之功。

CVA与典型哮喘的发病因素极其相似,总的来说与环境、遗传、炎症与免疫调节相关。在免疫系统的复杂调节网络中,Th1/Th2的平衡对于CVA的发病发挥重要的作用。研究表明^[14],以Th2型细胞为主的Ⅱ型免疫应答,具有产生高水平的抗体和嗜酸性粒细胞增加的特点,Ⅱ型免疫应答往往与过敏反应、哮喘等紧密相关。细胞因子IL-4和IL-13均由Th2细胞分泌,能够介导气道黏膜的炎症反应,加剧CVA的症状,并有可能推动其向哮喘的转变^[15]。本研究中,CVA小鼠血清中IL-4和IL-13水平显著增高($P < 0.001$),结果与陈秋玲^[16]等的研究报道一致,经平喘颗粒及孟鲁司特钠治疗后,小鼠血清中IL-4和IL-13水平下调($P < 0.05$),据此推测平喘颗粒可通过抑制炎症因子IL-4和IL-13的释放,缓解小鼠气道炎症。

前期研究结果表明^[17],CVA气道炎症的形成可能与TLR4/MyD88/NF-κB信号通路有关。TLR4是一种分布于免疫细胞和某些体细胞表面的模式识别受体,它能够识别病原相关分子模式并启动免疫反应。MyD88是TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的衔接蛋白,在CVA的发生、发展中起重要作用。当机体受到病原体侵袭时,TLR4能够与MyD88蛋白结合,并通过MyD88依赖的途径激活NF-κB,导致多种炎症因子,如IL-3、IL-4、IL-5等的

聚集。NF- κ B是一个在众多细胞类型中都有广泛表达的蛋白质,当NF- κ B被激活后,其转录因子进入细胞核,产生各种细胞因子和趋化因子,如TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-1 β 等^[18-20]。这些因子进一步加剧了哮喘气道炎症的形成,因此,NF- κ B在调节炎症反应中起着至关重要的作用。本研究结果显示经平喘颗粒治疗后,CVA小鼠肺组织炎性细胞浸润显著减少,支气管壁结构相对完整,肺泡扩张改善,肺泡壁由增厚变为正常;肺组织中NF- κ B、MyD88及TLR4的蛋白表达明显下调($P<0.05$, $P<0.01$);小鼠血清中炎症因子IL-4和IL-13水平明显下调($P<0.05$, $P<0.001$)。推测平喘颗粒能下调TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路表达,减少炎症因子释放,减轻炎症反应。

综上所述,平喘颗粒改善CVA小鼠气道炎症的作用机制可能与TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的调节有关。本研究为平喘颗粒在临床治疗CVA提供了中医药理论依据和实验数据支持。但本次实验仅从炎症和免疫调节等方面进行探索,未能进一步研究平喘颗粒与变态反应之间的关系,在以后的研究中,本课题组会进一步完善与改进。

作者贡献度说明:

肖靖、王彤:主要负责实验设计、数据处理及论文撰写;
崔瑞琴:实验设计指导与论文修改;吴虹润:协助实验操作。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- 陈俊红,余静.儿童咳嗽变异性哮喘的研究进展[J].临床医学研究与实践,2023,8(1):190-194.
Chen JH, Yu J. Research progress of cough variant asthma in children [J]. Clin Res Pract, 2023, 8(1): 190-194.
- 范良勤,张鸿,田鹏,等.儿童咳嗽变异性哮喘转为典型哮喘风险调查及列线图预测模型的构建和验证[J].临床肺科杂志,2023,28(12):1861-1867.
Fan LQ, Zhang H, Tian P, et al. Investigation on the risk of children with cough variant asthma transforming into typical asthma and construction and validation of a column chart prediction model [J]. J Clin Pulm Med, 2023, 28(12): 1861-1867.
- 乔伊娜.蝎黄解痉颗粒治疗儿童咳嗽变异性哮喘的药效物质基础和临床疗效研究[D].长春:长春中医药大学,2023.
Qiao YN. Pharmacological material basis and clinical efficacy of compound scorpion ephedra spasmolytic granule in the therapy of children with cough type asthma [D]. Changchun: Changchun University Chinese Medicine, 2023.
- 王曼玉,陈团营.基于核转录因子- κ B信号通路中医药治疗咳嗽变异性哮喘的研究进展[J].中医临床研究,2022,14(16):117-120.
Wang MY, Chen TY. A review on treating cough variant asthma in TCM medicine based on nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. Clin J Chin Med, 2022, 14(16): 117-120.
- 赵琼,李兴芳,魏文海,等.咳嗽变异性哮喘的中医药诊治进展[J].西部中医药,2024,37(1):100-105.
Zhao Q, Li XF, Wei WH, et al. Advances in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of cough variant asthma [J]. Western J Tradit Chin Med, 2012, 37(1): 100-105.
- 肖靖,司晓伟.平喘颗粒配合拔罐疗法治疗小儿咳嗽变异性哮喘(肺热阴虚型)临床观察[J].光明中医,2020,35(21):3402-3404.
Xiao J, Si XW. Clinical observation on the clinical effect of Pingchuan Granule combined with cupping therapy in the treatment of pediatric cough variant asthma (yin deficiency due to lung heat type) [J]. Guangming J Chin Med, 2020, 35(21): 3402-3404.
- 杨大伟,李春雪.实验动物的饲养与管理[J].兽医导刊,2020,3:76,81.
Yang DW, Li CX. Experimental animal breeding and management [J]. Vet Orien, 2020, 3: 76, 81.
- 王杜娟,王福玲,杨海娇,等.MS联合APS治疗CVA模型小鼠的效果评价[J].黑龙江医药,2022,35(1):5-7.
Wang DJ, Wang FL, Yang HJ, et al. Evaluation of effect of MS and APS on CVA model mice [J]. Heilongjiang Med J, 2021, 35(1): 5-7.
- Hua S, Liu FA, Wang M. Emodin alleviates the airway inflammation of cough variant asthma in mice by regulating the notch pathway [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 5621-5629.
- 宋远瑛,阚竞,李悦,等.基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路探讨复方银翘合剂缓解哮喘小鼠炎症反应的作用研究[J].中医药学报,2024,52(1):14-19.
Song YY, Kan J, Li Y, et al. Effect of compound lonicera and forsythia mixture on alleviating the inflammation response of asthmatic mice: an analysis based on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Acta Chin Med Pharm, 2024, 52(1): 14-19.
- 万力生.从风咳辨治小儿咳嗽变异性哮喘思路探讨[J].北京中医药,2023,42(3):254-255.
Wan LS. Discussion on differentiation and treatment of children's cough variant asthma from wind cough [J].

- Beijing J Tradit Chin Med, 2023, 42(3): 254-255.
- 12 秦泉. 全本黄帝内经[M]. 北京: 外文出版社, 2012: 6-17, 86-94.
Qin Q. Complete canon of Huangdi Neijing [M]. Beijing: Foreign Language Publishing House, 2012: 6-17, 86-94.
 - 13 司晓伟, 肖靖. 平喘颗粒治疗儿童咳嗽变异性哮喘发作期风热袭肺证的临床疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2023, 45(12): 1238-1241.
Si XW, Xiao J. Clinical observation on Pingchuan Granule in treating children with cough variant asthma of wind-heat attacking lung syndrome [J]. J Ningxia Med Univ, 2023, 45(12): 1238-1241.
 - 14 赵长江, 刘全胜, 杨莹莹, 等. 基于Th1/Th2失衡机制评估疏风清热宣肺方对儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(6): 655-658.
Zhao CJ, Liu QS, Yang YY, et al. Evaluation of the clinical efficacy of Shufeng Qingre Xuanfei Prescription on children with cough variant asthma based on the imbalance mechanism of Th1 and Th2 [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2022, 38(6): 655-658.
 - 15 蒋萍影, 唐国英. 外周血EETs水平与咳嗽变异性哮喘患儿Th1和Th2及其细胞因子、小气道功能的相关性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2024, 35(2): 38-43.
Jiang PY, Tang GY. Correlation analysis of peripheral blood EETs levels with Th1, Th2, cytokines and small airway function in children with cough variant asthma [J]. Chin J Woman Child Health Res, 2020, 35(2): 38-43.
 - 16 陈秋玲, 周蓓, 李燕玲, 等. 甘草次酸对咳嗽变异性哮喘小鼠Th1/Th2平衡影响的研究[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(16): 1201-1206.
Chen QL, Zhou B, Li YL, et al. Effect of glycyrrhetic acid on Th1/Th2 balance in cough variant asthma mice [J]. J Hainan Med Univ, 2023, 29(16): 1201-1206.
 - 17 付智慧, 周霖, 聂安政. 基于TLR4/MyD88/NF-κB与p38 MAPK信号通路研究麻杏石甘汤减轻咳嗽变异性哮喘大鼠炎症反应的作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 1000-1006.
Fu ZH, Zhou L, Nie AZ. Effect and mechanism of Moxing Shigan Decoction on reducing inflammatory response in rats with cough variant asthma *via* TLR4/MyD88/NF-κB and p38 MAPK signaling pathways [J]. Chin J Chin Mater Med, 2024, 49(4): 1000-1006.
 - 18 Daniele SG, Béraud D, Davenport C, et al. Activation of MyD88-dependent TLR1/2 signaling by misfolded α-synuclein, a protein linked to neurodegenerative disorders [J]. Sci Signal, 2015, 8(376): ra4.
 - 19 Campolo M, Paterniti I, Siracusa R, et al. TLR4 absence reduces neuroinflammation and inflammasome activation in Parkinson's diseases *in vivo* model [J]. Brain Behav Immun, 2019, 76: 236-247.
 - 20 Zhang H, Shan Y, Wu Y, et al. Berberine suppresses LPS-induced inflammation through modulating Sirt1/NF-κB signaling pathway in RAW264.7 cells [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 52: 93-100.

[本文编辑] 谭贝加 宋睿璞 陈思润

(上接第832页)

- 28 Dong X, Yang C, Luo Y, et al. Usp7 attenuates endoplasmic reticulum stress and NF-κB signaling to modulate chondrocyte proliferation, apoptosis, and inflammatory response under inflammation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1835900.
- 29 Mirzaei S, Saghari S, Bassiri F, et al. NF-κB as a regulator of cancer metastasis and therapy response: A focus on epithelial-mesenchymal transition [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(7): 2770-2795.
- 30 Vasavada SR, Dobbs RW, Kajdacsy-Balla AA, et al. Inflammation on prostate needle biopsy is associated with lower prostate cancer risk: A meta-analysis [J]. J Urol, 2018, 199(5): 1174-1181.
- 31 Huang F, Yao W, Sun B, et al. Dcaf1 inhibits the NF-κB pathway by targeting p65 [J]. Immunol Lett, 2022, 249: 33-42.
- 32 Li M, Liu Y, Zhang H, et al. Anti-cancer potential of polysaccharide extracted from polygonatum sibiricum on HepG2 cells *via* cell cycle arrest and apoptosis [J]. Front Nutr, 2022, 9: 938290.

[本文编辑] 谭贝加 宋睿璞 朱 昊