doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.002

淫羊藿苷对 RSV 感染诱发哮喘小鼠体内 PGD2 水平的影响 *

袁丽粉 [1] 孙淑宁 [1] 张扬扬 [1] 乔建瓯 [1] 庞淯阳 [2△]

（1 上海交通大学医学院附属第九人民医院呼吸与危重症医学科 上海 200011；
2 上海交通大学医学院附属第九人民医院血液内科 上海 200011）

摘要 目的：观察淫羊藿苷对 RSV 感染诱发哮喘小鼠血清及支气管肺泡灌洗液中前列腺素 D2（Prostaglandin D2，PGD2）表达水平的影响，以期为哮喘治疗寻找新的靶点。**方法：**30 只 Balb/c 小鼠随机均分为三组：即正常组，OVA/RSV-YYH 组（即淫羊藿苷治疗组）及 OVA/RSV- 非 YYH 组（即未经淫羊藿苷治疗组）。卵蛋白致敏 RSV 感染诱发小鼠哮喘模型成功建立后，予以淫羊藿苷 2.5 mg 连续腹腔注射治疗 2 周，比较治疗前后肺功能检测结果、支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）中细胞分类计数、血清及 BALF 中 PGD2 表达水平、肺组织病理学变化。**结果：**淫羊藿苷治疗后，哮喘小鼠肺功能较治疗前明显改善，差异有统计学意义（$P<0.05$）；PGD2 水平较前明显下降，差异有统计学意义（$P<0.05$）；各分类白细胞计数较前明显减少，差异有统计学意义（$P<0.01$），气道管壁增厚及管腔狭窄现象较前明显改善，肺组织炎症细胞浸润较前减少。**结论：**淫羊藿苷可有效降低 RSV 感染诱发哮喘小鼠体内炎性介质 PGD2 水平，从而改善气道重塑，减轻小鼠的哮喘症状，它可能是以后哮喘治疗的一个新的靶点。

关键词：淫羊藿苷；哮喘；呼吸道合胞病毒；前列腺素 D2；卵蛋白

中图分类号：R-33；R562.25；R243 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2021）10-1806-05

The Effect of Icariin on the Prostaglandin D2 Level in Asthmatic Mice Induced by Respiratory Syncytial Virus Infection*

YUAN Li-fen[1], SUN Shu-ning[1], ZHANG Yang-yang[1], QIAO Jian-ou[1], PANG Yu-yang[2△]

(1 Departments of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200011, China; 2 Departments of Hematology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200011, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of icariin on the expression of prostaglandin D2(PGD2) in serum and bronchoalveolar lavage fluid(BALF) of asthmatic mice. We hoped to find a new target for the treatment of asthma. **Methods:** Thirty Balb/c mice were randomly divided into three groups: normal group, OVA/RSV-YYH group (icariin treatment group) and OVA/RSV-non-YYH group (without icariin treatment group). After establishing the mouse model of asthma which is sensitized by ovalbumin(OVA) and induced by respiratory syncytial virus (RSV) infection, we treated the mice with an intraperitoneal injection of 2.5 mg icariin continually for two weeks. The results of pulmonary function tests, cell classification and count in BALF, the PGD2 level in serum and BALF and pathologic changes of lung tissues before and after the treatment were compared respectively. **Results:** Compared with those without the treatment of icariin, lung function of asthmatic mice was improved significantly, the difference was statistically significant ($P<0.05$); PGD2 level was decreased, the difference was statistically significant($P<0.05$); the leukocyte count was obviously decreased, the difference was statistically significant($P<0.05$); the thickened wall and narrow lumen of the airways were better, and infiltration of inflammatory cells in lung tissues was evidently relieved. **Conclusion:** Icariin could effectively reduce PGD2 level of asthmatic mice which were induced by RSV infection, hence relieve airway remodeling and asthmatic symptoms of mice. PGD2 might be a new target for asthma treatment in the future.

Key words: Icariin; Asthma; Respiratory syncytial virus; Prostaglandin D2; Ovalbumin

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R562.25; R243 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1806-05

前言

支气管哮喘 (bronchial asthma) 是一种慢性气道炎症性疾病，其炎症过程由嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、气道上皮细胞等多种细胞以及细胞组分参与。近 10 余年来，英国、美国等欧美国家的流行病学资料显示[1,2]，哮喘的患病率及

* 基金项目：国家自然科学基金项目（81170028）

作者简介：袁丽粉（1985-），女，硕士研究生，主要研究方向：哮喘发病机制的研究，E-mail: yuanlifen0122@163.com

△ 通讯作者：庞淯阳（1986-），女，硕士，主要研究方向：肺部感染，E-mail: pang_yuyang@qq.com，电话：13917843975

（收稿日期：2021-01-14 接受日期：2021-02-08）

其引起的死亡率在逐年上升。支气管哮喘已经成为严重威胁公众健康的一种慢性疾病，据测算我国的哮喘患者约在 1 千万以上。数十年来，虽然全球哮喘防治方案几经修订，各种治疗哮喘的药物不断涌现，但哮喘患者的死亡率仍然随患病率的增加而有所升高[3,4]。这充分说明目前的哮喘防治存在着某些不足，深入探索原因，极有可能是我们对哮喘发病机制认识不足。

淫羊藿苷（icariin，ICA）是中药淫羊藿的主要活性成分，它具有广泛的生理活性，具有平喘止咳、抗过敏、温阳补肾、调节机体免疫功能等多种作用[5,6]。学者们研究发现[7-9]，淫羊藿苷能够对 RSV 感染诱发的支气管哮喘有疗效，可增强呼吸道免疫力，改善哮喘症状，减少炎症介质的产生，提高机体内源性抗炎能力，缩短哮喘持续时间，并减少发作次数。但是具体机制未明。

呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）感染是引起哮喘的主要原因之一[10,11]，而 ICA 对 RSV 感染所诱发的支气管哮喘有疗效，但具体机制未明。本研究中，我们将建立 RSV 感染诱发哮喘的小鼠模型，以 ICA 腹腔注射治疗，通过肺功能测定、ELISA、HE 染色等方法，研究 ICA 治疗 RSV 感染诱发哮喘的机制，为进一步研发针对感染 RSV 后诱发哮喘的药物提供新的靶点。

1 材料与方法

1.1 主要实验试剂和仪器

卵蛋白（ovalbumin,OVA）、乙酰甲胆碱、氢氧化铝（[AL(OH)$_3$]）购自美国 sigma 公司，5%戊巴比妥钠购自中国医药集团上海化学试剂公司，WBP 全体积描记呼吸功能检测系统购自美国 Buxco 公司，4021 型超声雾化器购自中国江苏鱼跃医疗设备股份有限公司，RSV 由武汉中科院病毒研究所提供，全自动生化分析仪购自美国 DADE 公司 Dimension RXL，生物光学显微镜购自 Nikon 日本。

1.2 实验动物、分组及实验方法

30 只健康雌性 BALB/C 小鼠，SPF 级，4 周龄，体重约 16~19 g，每笼 5 只小鼠，自由饮食及饮水，经标准饲料适应性喂养 2 周后随机均分为三组：即正常组（12 只），OVA/RSV-YYH 组（即淫羊藿苷治疗组，12 只）及 OVA/RSV- 非 YYH 组（即未经淫羊藿苷治疗组，6 只）。（注：YYH 即淫羊藿苷）。

OVA/RSV 组：D0、D7 腹腔注射新鲜配制的卵蛋白氢氧化铝溶液 0.2 mL（内含卵蛋白 20 微克及氢氧化铝 2.25 mg）[12]，在第 14-16 天连续滴鼻 10^7 pfu 的 RSV 25 微升 / 只，第 21 天检测肺功能验证哮喘模型成功建立，取 6 只小鼠处死行相关检测。剩余 12 只小鼠分为 OVA/RSV-YYH 组及 OVA/RSV- 非 YYH 组，OVA/RSV-YYH 组小鼠予以每日腹腔注射淫羊藿苷溶液 0.2 mL(内含淫羊藿苷 2.5 mg)，连续 2 周，其中 D22-24、D29-31 予以连续滴鼻 10^7 pfu 的 RSV 25 微升 / 只。OVA/RSV-非 YYH 组小鼠予以每日腹腔注射无菌注射用水 0.2 mL，连续 2周，其中 D22-24、D29-31 予以连续滴鼻 10^7 pfu 的 RSV 25 微升 /只。

正常组：D0、D7 腹腔注射 0.2 mL 无菌注射用水，于第 14-16 天连续滴鼻无菌注射用水 25 微升 / 只，在第 21 天取 6 只小鼠处死行相关检测，剩余 6 只小鼠于 D22-24、D29-31 予以连续滴鼻无菌注射用水 25 微升 / 只。

1.3 肺功能检测

采用全体积描记系统（Whole Body Plethysmography, WBP）检测小鼠呼吸功能，采用梯度浓度甲基乙酰胆碱（methylacetylcholine，Mch）检测液（依次为 PBS、3.125、6.25、12.5、25、50 mg/mL）依次雾化攻击并检测气道反应性，观察增强的呼吸间歇（Enhanced Pause，Penh）。分别于第 21 天及第 35 天无创检测肺功能。

1.4 BALF 中细胞分类及 PGD2 水平的测定

小鼠仰卧，剪开颈部和胸部皮肤，分离颈部肌肉，充分暴露气管；打开胸腔，暴露肺组织，结扎左肺主支气管；颈前气管处用 22G 留置针行气管插管；用 PBS 缓冲液行右肺支气管肺泡灌洗，每次 0.5 mL，重复 3 次，回收率在 80%以上[12]。

收集 BALF 于 1.5 mL Eppendoff 管中，离心（2000 转 / 分，4℃）10 min，取上清 -20℃保存备用用于 ELISA 法检测 PGD2 水平，并用 0.5 mL PBS 重悬离心后的沉淀，之后进行细胞计数和分类计数。

1.5 血清 PGD2 水平的测定

最后一次雾化后 24 h，采取眼眶内取血法取血，常温下静置 1 小时后离心 10 分钟（速度：3000 r/min），得到的血清保存于 -20℃，用于 ELISA 法检测 PGD2 水平。

1.6 肺组织形态学观察

小鼠处死后取右肺中叶组织于 10%中性福尔马林溶液固定至少 24 小时，然后取出制成石蜡切片，常规苏木素一伊红染色，光镜下病理组织观察[12]。

1.7 统计学分析

我们采用 SPSS19.0 统计软件包处理数据，所有数据均以均数 标准差表示，组间比较采用 t 检验。当 $P<0.05$ 时，差异具有统计学意义，当 $P<0.01$ 时，差异具有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 一般观察

卵蛋白致敏 RSV 感染诱发小鼠支气管哮喘模型，于实验第 21 天各小鼠均出现明显竖毛、躁动不安、搔头挠背、点头样呼吸、呼吸急促、腹肌抽搐等反应。经过淫羊藿苷 2 周的治疗后 OVA/RSV-YYH 组小鼠烦躁不安、呼吸急促等症状明显减轻；OVA/RSV- 非 YYH 组症状未见明显改善。

2.2 肺功能检测

通过肺功能检测，我们发现 OVA/RSV 组经淫羊藿苷治疗 2 周后，在 Mch 各个浓度 PENH 值均明显低于治疗前即 OVA/RSV- 非 YYH 组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），但仍高于正常组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

2.3 血清及 BALF 中前列腺素 D2 的变化

OVA/RSV 组经 ICA 治疗后与治疗前相比，血清及 BALF 中前列腺素 D2 水平明显下降，差异具有统计学意义（$P<0.05$），但仍高于正常组。见表 2。

2.4 BALF 中细胞分类计数

OVA/RSV- 非 YYH 组和 OVA/RSV-YYH 组白细胞总数较正常组升高明显，有显著统计学意义（$P<0.01$），淫羊藿苷治疗组白细胞总数较非淫羊藿苷治疗组明显减少，差异具有显著统计学意义（$P<0.01$）。中性粒细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞在 OVA/RSV- 非 YYH 组和 OVA/RSV-YYH 组都较正常组有明显增多（$P<0.01$）；治疗组较非治疗组相比，各分类白细胞计数也均减少，差异具有显著性统计学差异（$P<0.01$）。见表 3。

表 1 三组小鼠在甲基乙酰胆碱各个浓度的 PENH 值($\bar{x}\pm s$)

Table 1 PENH values of three groups of mice at various concentrations of methyl acetylcholine($\bar{x}\pm s$)

Group/Mch concentration (mg/mL)	PBS	3.125	6.25	12.5	25	50
Normal group	75.37± 5.60	79.49± 8.56	112.32± 9.23	121.81± 7.96	171.36± 9.52	205.37± 10.10
OVA/RSV-nonYYH group	134.92± 10.55▲	195.35± 11.75▲	260.66± 9.98▲	300.04± 15.23▲	369.41± 18.22▲	787.22± 20.21▲
OVA/RSV-YYH group	72.15± 4.90**	78.79± 8.50**	103.73± 8.96**	123.10± 10.20**	163.06± 12.21**	466.38± 16.62**

Note: ** OVA/RSV-YYH group compared with OVA/RSV-non YYH group, $P<0.01$; ▲OVA/RSV-nonYYH compared with the normal group, $P<0.01$.

表 2 三组小鼠血清及支气管肺泡灌洗液中前列腺素 D2 水平($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Prostaglandin D2 in serum and bronchoalveolar lavage fluid of three groups ($\bar{x}\pm s$)

Group/specimen type	Serum	BALF
normal group	367.84± 10.11	24.50± 2.31
OVA/RSV-nonYYH	463.89± 11.85▲	36.33± 3.01▲
OVA/RSV- YYH	178.52± 5.65**	26.30± 1.95**

Note: ** OVA/RSV-YYH group compared with OVA/RSV-non YYH group, $P<0.01$; ▲ OVA/RSV-nonYYH compared with the normal group, $P<0.01$.

表 3 三组小鼠支气管肺泡灌洗液中细胞分类计数($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Cell Classification and Counting in Bronchial alveolar lavage fluid of three Groups of Mice($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	total white blood cells(10^7/mL)	white blood cell count(10^7/mL)			
			neutrophil	lymphocytes	monocytes	eosinophils
normal group	12	1.95± 0.50	0.62± 0.25	0.84± 0.23	0.57± 0.15	0.04± 0.06
OVA/RSV-nonYYH	6	7.58± 0.41**	3.21± 0.31**	4.86± 0.62**	1.03± 0.31**	1.05± 0.15**
OVA/RSV- YYH	12	4.19± 0.38**▲	1.91± 0.18**▲	2.04± 0.26**▲	0.65± 0.19**▲	0.33± 0.08**▲

Note: ** OVA/RSV-YYH group compared with OVA/RSV-non YYH group, $P<0.01$;▲ OVA/RSV-nonYYH compared with the normal group, $P<0.01$.

2.5 肺组织病理学变化

OVA/RSV- 非 YYH 组(B 图)小鼠与正常组(A 图)相比,气道管壁明显增厚,管腔狭窄明显,管壁及其周围可见大量炎性细胞浸润,且以中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞为主,还可见少量嗜酸性粒细胞。OVA/RSV-YYH 组(C 图)经过淫羊藿苷 2 周治疗后,管壁增厚及管腔狭窄较前有所改善,肺组织炎症细胞浸润较前减少。见图 1。

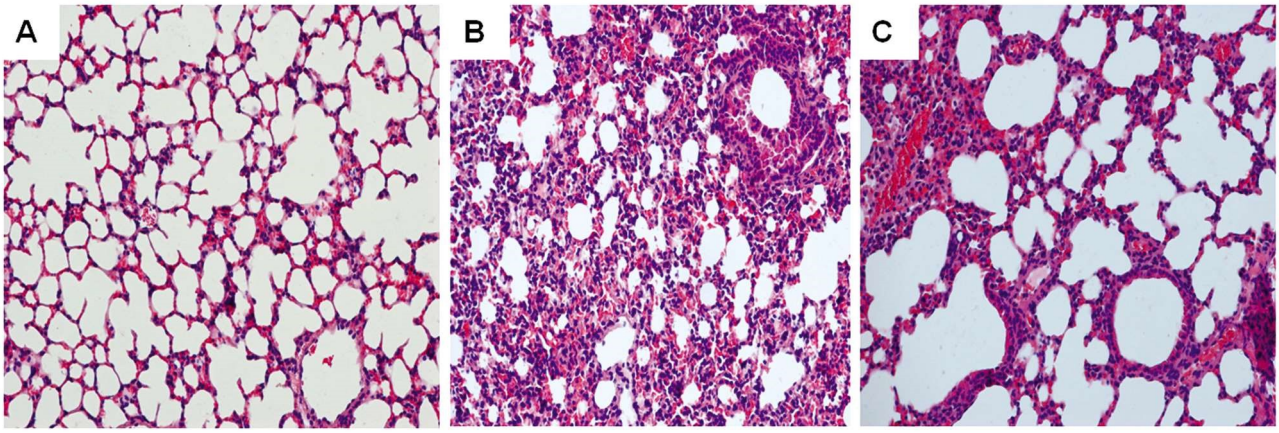

图 1 三组小鼠的肺组织病理学变化

Fig.1 Pulmonary histopathological changes in three groups of mice

Note: A: normal group; B: OVA/RSV-non YYH group; C: OVA/RSV- YYH group.

3 讨论

哮喘的病因和发病机制一直都是研究的热点问题。呼吸道病毒感染是支气管哮喘急性加重的重要原因之一,RSV 感染可能导致难治性哮喘。呼吸道合胞病毒属于副粘病毒科,肺炎病毒属,是一种单股负链的非节段性 RNA 病毒,具有包膜,中等

大小(120-300 nm)[13,14]。RSV 感染是全世界范围内下呼吸道感染和哮喘加重的主要原因之一 [15]。RSV 主要感染婴儿和低龄儿童，但是在老年人和免疫缺陷者当中 RSV 感染也是一项重要的健康问题[16-19]。暴露于 RSV,尤其是在儿童,被认为是哮喘发生的一个重要原因[20]。对于那些具有哮喘易患因素的人来说，暴露于 RSV 能够直接导致哮喘的发生，或者至少引起肺部的病理生理性改变。而 RSV 感染过程中导致的免疫反应的激活能够增加对哮喘的易感性[21]。本研究通过卵蛋白致敏 RSV 感染诱发成功建立哮喘模型(如表 1 肺功能检查结果)。

国内外多项研究表明[22,23],在哮喘患者肺泡灌洗液中脂质体前列腺素 D2 及其代谢产物增高,过敏原激发后 PGD2 分泌增多,导致各种 PGD2(如 CRTH2)受体的活化,进而导致各种细胞因子和化学趋化物的产生,从而引起嗜酸性粒细胞、淋巴细胞聚集于抗原激发物的部位,产生一系列过敏反应。作为一个重要的炎症介质,PGD2 在哮喘的发病过程中发挥着重要的作用,它主要来源于肥大细胞的活化,尚有少量来源于血小板、活化的巨噬细胞等[24]。PGD2 可以诱发支气管的强烈收缩、增加血管的通透性，同时可以通过调节成纤维细胞的形成和转化，参与气道重构[25]。这充分说明了 PGD2 在哮喘的发病机制起着重要的作用。

本研究通过卵蛋白致敏 RSV 感染诱发成功建立哮喘模型,予以淫羊藿苷治疗后,哮喘小鼠肺功能较治疗前明显改善(如表 1)，哮喘小鼠血清及 BALF 中 PGD2 水平明显下降,与治疗前相比差异具有统计学意义(P<0.05),(如表 2)。哮喘小鼠的 BALF 中白细胞总数较正常组升高明显,有显著统计学意义(P<0.01),淫羊藿苷治疗组白细胞总数较非淫羊藿苷治疗组明显减少,差异具有显著统计学意义(P<0.01)。中性粒细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞在 OVA/RSV- 非 YYH 组和 OVA/RSV-YYH 组都较正常组有明显增多(P<0.01);治疗组较非治疗组相比,各分类白细胞计数也均减少,差异具有显著性统计学差异 (P<0.01)。(如表 3)。经过淫羊藿苷治疗后,OVA/RSV-YYH 组(C 图)管壁增厚及管腔狭窄较前明显改善,肺组织炎症细胞浸润较前明显减少,而 OVA/RSV- 非 YYH 组小鼠(B 图)与正常组(A 图)相比,气道管壁明显增厚,管腔狭窄明显,管壁及其周围可见大量炎性细胞浸润,且以中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞为主,还可见少量嗜酸性粒细胞(如图1)。

通过本研究,我们发现淫羊藿苷(ICA)能够对 RSV 感染诱发的支气管哮喘有较好的疗效,可以显著改善哮喘症状及肺功能。因为 ICA 可使得哮喘小鼠血清及 BALF 中炎性介质 PGD2 生成减少,从而显著减低炎性细胞的产生,进而显著改善哮喘小鼠管壁增厚以及管腔狭窄的现象。PGD2 在引起哮喘小鼠的支气管收缩、嗜酸性粒细胞浸润和血管通透性上等方面起着关键的作用。许多实验表明 PGD2 参与哮喘的炎症反应过程,其在哮喘发病过程中充当着炎症介质作用。多项研究表明[26-29],PGD2 通过与多种受体作用而引起生物学效应,但主要是通过 DP 受体以及 CRTH2 这两种受体起作用。各种原因产生的内源性 PGD2,可能通过增强嗜酸性粒细胞上的 CRTH2 受体表达,产生炎症反应,PGD2 可以增强 Eos 的趋化作用，使得 Eos 向气道内浸润,导致哮喘病理上 Eos 浸润特征[30]。

哮喘会导致患者的气道阻塞以及气道重塑,甚至可导致肺功能的不可逆性损害。哮喘的防治已经成为亟待解决的热点问题。本研究证实,淫羊藿苷可使得炎性介质 PGD2 的生成明显减少,从而显著改善哮喘小鼠的哮喘症状及气道重塑,为以后哮喘治疗提供新的思路和新的靶点。但本研究仍存在不足之处,比如 PGD2 如何与其相应的受体作用,尚需进一步的研究。

参考文献(References)

[1] Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma [J].Int Forum Allergy Rhinol, 2015, 5 Suppl 1: S7-10

[2] Tianshi David Wu, Emily P Brigham, Meredith C McCormack [J]. Asthma in the Primary Care Setting, 2019, 103(3): 435-452

[3] Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment [J]. Allergy Asthma Proc, 2019, 40(6): 396-402

[4] Cazzola M, Rinaldi B, Lucà G, et al. Olodaterol for the treatment of asthma[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(7): 861-866

[5] Chunyang He, Ze Wang, Jingshan Shi. Pharmacological effects of icariin[J]. Adv Pharmacol, 2020, 87: 179-203

[6] Shen R, Wang JH. The effect of icariin on immunity and its potential application[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2018, 7(3): 50-56

[7] Wei Y, Liu B, Sun J, et al. Regulation of Th17/Treg function contributes to the attenuation of chronic airway inflammation by icariin in ovalbumin-induced murine asthma model [J]. J Immunobiology, 2015, 220(6): 789-797

[8] Hu L, Li L, Zhang H, et al. Inhibition of airway remodeling and inflammatory response by Icariin in asthma [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 316

[9] Hu L, Li L, Zhang H, et al. Inhibition of airway remodeling and inflammatory response by Icariin in asthma [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 316

[10] Coverstone AM, Wang L, Sumino K. Beyond Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus in the Pathogenesis and Exacerbation of Asthma: The Role of Metapneumovirus, Bocavirus and Influenza Virus[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2019, 39(3): 391-401

[11] Rudd PA, Thomas BJ, Zaid A, et al. Role of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in asthma exacerbations: where are we now?[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(14): 1713-1721

[12] 袁丽粉 乔建既 王健等. 建立小鼠哮喘模型两种不同方法的比较[J].医学研究杂志, 2017, 46(8): 132-134, 138

[13] Tripp RA, McNamara PS. Pathobiology of Respiratory Syncytial Virus (RSV) [J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(3): 367

[14] Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1): 277-319

[15] F Frenzen, G Müller, K Frenzen. The Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Adults[J]. Pneumologie, 2020, 74(6): 374-386

[16] Coutts J, Fullarton J, Morris C, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(5): 1104-1110

[17] de Zwart AES, Riezebos-Brilman A, Kerstjens HAM, et al. Respiratory Syncytial Virus Infection Morbidity in the Elderly: Time for Repurposing of Ribavirin? [J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(10): 2238-2239

[18] Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(4): 257-264

[19] Coutts J, Fullarton J, Morris C, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma [J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(5): 1104-1110

[20] Sitthicharoenchai P, Alnajjar S, Ackermann MR. A model of respiratory syncytial virus (RSV) infection of infants in newborn lambs[J]. Cell Tissue Res, 2020, 380(2): 313-324

[21] Martín-Vicente M, González-Sanz R, Cuesta I, et al. Downregulation of A20 Expression Increases the Immune Response and Apoptosis and Reduces Virus Production in Cells Infected by the Human Respiratory Syncytial Virus[J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(1): 100

[22] Lee HY, Lee HY, Hur J, et al. Blockade of thymic stromal lymphopoietin and CRTH2 attenuates airway inflammation in a murine model of allergic asthma [J]. Korean J Intern Med, 2020, 35 (3): 619-629

[23] Uchida Y, Soma T, Nakagome K, et al. Implications of prostaglandin D2 and leukotrienes in exhaled breath condensates of asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019, 123(1): 81-88

[24] Peebles RS Jr. Prostaglandins in asthma and allergic diseases[J].Pharmacol Ther, 2019, 193: 1-19

[25] Santini G, Mores N, Malerba M, et al. Investigational prostaglandin D2 receptor antagonists for airway inflammation [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(6): 639-652

[26] Kupczyk M, Kuna P. Targeting the PGD2/CRTH2/DP1 Signaling Pathway in Asthma and Allergic Disease: Current Status and Future Perspectives[J]. Drugs, 2017, 77(12): 1281-1294

[27] Katharina Jandl, Akos Heinemann. The therapeutic potential of CRTH2/DP2 beyond allergy and asthma [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2017, 133: 42-48

[28] Brightling CE, Brusselle G, Altman P. The impact of the prostaglandin D 2 receptor 2 and its downstream effects on the pathophysiology of asthma[J]. Allergy, 2020, 75(4): 761-768

[29] Pierachille Santus, Dejan Radovanovic. Prostaglandin D2 receptor antagonists in early development as potential therapeutic options for asthma[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(9): 1083-1092

[30] 袁丽粉,乔建瓯,孙淑宁,等.前列腺素 D2 在小鼠哮喘模型中表达水平的研究[J].现代生物医学进展, 2017, 17(9): 1606-1609

(上接第 1862 页)

[21] Bickton FM, Fombe C, Chisati E, et al. Evidence for pulmonary rehabilitation in chronic respiratory diseases in sub-Saharan Africa: a systematic review[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2020, 24(10): 991-999

[22] 王晓娟, 方向阳. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2019: 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略解读[J]. 中国全科医学, 2019, 22 (18): 2141-2149

[23] 董良杰, 刘豹, 张睿昕, 等. 少林八段锦在稳定期慢性阻塞性肺疾病康复中的作用[J].中医学报, 2018, 33(1): 47-49

[24] 虞萍, 姜秀峰. 站姿八段锦锻炼应用于 COPD 稳定期患者中效果分析[J]. 国际护理学杂志, 2021, 40(3): 493-496

[25] 陈燕华, 肖璐, 赵容, 等. 八段锦对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者康复效果影响的 meta 分析 [J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(4): 451-456

[26] 陈冬梅, 王新佩, 赵岩. 金水六君煎联合八段锦对慢性阻塞性肺疾病患者生活质量影响研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(3): 78-81

[27] 吴艳, 杨建全. 八段锦联合中药治疗对慢性阻塞性肺疾病呼吸功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2): 326-329

[28] Vitacca M, Ceriana P, Prediletto I, et al. Intrinsic Dynamic Positive End-Expiratory Pressure in Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Respiration, 2020, 99(12): 1129-1135

[29] Liu Y, Xie X, Wang W, et al. A randomized controlled trial for the effect of Modified Shenling Baizhu Powder on delaying the illness progress of COPD stable phase patients (GOLD 1-2 stages): A study protocol[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(43): e22700

[30] Markelić I, Hlapčić I, Rogić D, et al. Lipid profile and atherogenic indices in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(1): 153-161

[31] 吴春燕, 章海燕. 八段锦锻炼用于慢性阻塞性肺疾病稳定期康复治疗的效果观察[J]. 中国基层医药, 2020, 27(21): 2577-2581

[32] 陈松美. 八段锦联合多元呼吸康复训练对老年慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、mMRC 评分及生活质量的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(18): 2669-2672, 2675