

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.002

平喘颗粒对慢性哮喘大鼠 Notch 通路相关因子的影响*

王雪慧¹ 伍思琪² 李孟[△] 刘紫君¹ 高凤丽¹ 李星¹

(1 黑龙江中医药大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150040; 2 黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要目的:通过观测各组慢性哮喘大鼠 Notch 信号通路相关因子 Notch2、Jagged1、HES-1 的变化,以及肺组织气道重塑的改善状况,探讨平喘颗粒在哮喘的治疗方面所发挥的作用机制。**方法:**按随机法将 60 只大鼠均分至空白组、模型组、地塞米松组、平喘颗粒组中。除空白组外,剩余的 3 组大鼠经卵蛋白+氢氧化铝致敏,复制慢性哮喘大鼠模型,空白组用生理盐水代替致敏液。造模前各组予相应的药物灌胃处理。6 周后造模完成,处死大鼠并取其肺组织进行 HE 染色,在光镜下观察病理变化。使用 Real-time PCR 法检测 Notch2、Jagged1 mRNA,Western blot 法检测 HES-1 蛋白的表达程度。**结果:**与空白组相比,其余各组肺组织均可观察到明显气道重塑改变,Notch2、Jagged1 mRNA 及 HES-1 蛋白表达明显上升($P<0.05$);与模型组相比,平喘颗粒和地塞米松可缓解气道重塑,各因子表达情况显著下降($P<0.05$),两组间比较则无明显差异($P>0.05$)。**结论:**Notch2、Jagged1、HES-1 表达程度与气道重塑呈正相关,平喘颗粒通过降低 Notch2、Jagged1、HES-1 表达改善气道重塑,可能是其防治哮喘发生发展的机制。

关键词:平喘颗粒;支气管哮喘;气道重塑;Notch2;Jagged1

中图分类号:R-332;R562.25;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)23-4407-05

Effects of Pingchuan Granules on Notch Pathway Related Factors in Chronic Asthmatic Rats*

WANG Xue-hui¹, WU Si-qi², LI Meng[△], LIU Zi-jun¹, GAO Feng-li¹, LI Xing¹

(1 First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China;

2 Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the mechanism of Pingchuan Granules in the treatment of asthma by observing the changes of Notch2, Jagged1, HES-1 related factors of Notch signaling pathway in chronic asthma rats in each group, as well as the improvement of lung tissue airway remodeling. **Methods:** On the basis of random number table method, 60 rats were divided into normal group, model group, dexamethasone group and Pingchuan granules group on average. Except the normal group, the rest of 3 groups were sensitized by intraperitoneal injection of ovalbumin (OVA) and Al (OH)₃, and the asthmatic rat model was duplicated. The normal group was treated with normal saline instead of sensitizing solution. Before modeling, each group was given the corresponding drug gavage treatment. Six weeks later, the rats were killed and their lung tissues were stained with HE. The pathological changes were observed under light microscope. Real-time PCR was used to detect Notch2 and Jagged1 mRNA, and Western blot was used to detect HES-1 protein. **Results:** Compared with the normal group, significant changes in airway remodeling were observed in the lung tissues of the other groups, and the expressions of Notch2, Jagged1 mRNA and HES-1 protein were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the model group, pingchuan granules and dexamethasone could alleviate airway remodeling, and the expression of each factor was significantly decreased ($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The expression levels of Notch2, Jagged1 and HES-1 are positively correlated with airway remodeling, and the improvement of airway remodeling by reducing the expression levels of Notch2, Jagged1 and HES-1 may be the mechanism for the prevention and treatment of asthma.

Key words: Pingchuan Granules; Bronchial asthma; Airway remodeling; Notch2; Jagged1

Chinese Library Classification(CLC): R-332; R562.25; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)23-4407-05

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074365);博士后研究人员落户黑龙江科研启动资助基金项目(LBH-Q17172);

黑龙江中医药大学"双一流"中西医结合学科优秀青年基金面上项目(051022);

中华中医药学会青年人才托举工程项目(CACM-2018-QNRC2-C15);

黑龙江中医药大学科研基金项目杰出培育基金(2019JC04);

黑龙江省第一批省级名中医师承工作;黑龙江中医药大学 2019 年度校科研基金面上项目(2019MS04)

作者简介:王雪慧(1982-),女,博士后,副主任医师,研究方向:中西医结合防治呼吸系统疾病,电话:13796067875,

E-mail:wangxuehui1216@163.com

△ 通讯作者:李孟,女,博士,从事中药传统剂型研究,E-mail:786979602@qq.com

(收稿日期:2020-12-29 接受日期:2021-01-25)

前言

支气管哮喘(简称"哮喘")的发病机制始终属于研究重点,近年来气道重塑逐渐占据重要的地位。哮喘在发病之初以可逆性的气流受限为特征,由于临床控制不佳导致患者反复进入哮喘发作期,从而引起气道壁的结构发生变化。常见的变化如上皮细胞改变及黏液腺增殖、上皮纤维化、气道平滑肌细胞不断增殖与迁移、气道壁血管再生等均囊括在内^[1]。这一系列的病理变化即气道重塑所经历的过程,该过程能使本病的气流受限改变,从可逆逐渐转化为不可逆,从而在临床上增加治疗的难度,使患者对于常规治疗药物的反应性降低^[2]。研究表明 Notch 信号通路均能对哮喘气道重塑发挥影响,这种影响可能是促进、抑制或双重作用,哮喘的发生发展通过信号通路间的作用不断被影响^[3]。

平喘颗粒在临床治疗方面已取得了较好的疗效,前期研究中已经证明平喘颗粒在炎症^[4]、细胞自噬^[5]、气道重塑^[6]方面具有较好效果。本研究中以哮喘大鼠为研究对象,以与气道重塑有关的 Notch 信号通路为中心,对平喘颗粒治疗的作用机制进行研究。

1 材料与方

1.1 动物

清洁级 Wistar 大鼠 60 只,体重:230±20 g,从延边大学购入,许可证号 SCXK(吉)-2011-0007。

1.2 药物

鸡卵蛋白(OVA),美国 Sigma 公司;氢氧化铝、多聚甲醛等,由我院病理科提供;地塞米松,天津药业集团新郑股份公司;平喘颗粒(药物组成:淫羊藿、炙麻黄、太子参、黄芪、地龙、五味子、罂粟壳、款冬花、知母)由我院制剂室制备提供^[6]。

1.3 主要仪器与试剂

UNO II PCR 扩增仪(Biomatra,德国);DYY-III32 水平电泳槽、P8D 垂直电泳槽(OWL Separation Systems,美国)等。

RT-PCR 试剂盒(Promega,美国);HES-1 抗体(Santa-Cruz,美国);DNA Marker(由生工生物工程(上海)股份有限公司合成)等。

1.4 方法

1.4.1 哮喘大鼠模型建立 将 60 只大鼠按照随机法平均分配至 4 组。空白组(A 组)采用生理盐水代替致敏液;模型组(B 组)、地塞米松组(C 组)、平喘颗粒组(D 组)做如下处置:各组大鼠于实验第 0、12 天,各组中每只大鼠向腹腔中注入 10% OVA 致敏溶液(含 1 mg OVA 和 100 mg Al(OH)₃ 凝胶的悬浊液)1 mL 造成致敏,此后使用 5% OVA 溶液以 30 分钟/天的频率不断激发,共 5 天,再进行每隔 1 天的激发,过程持续 6 周,造成慢性大鼠哮喘模型。

1.4.2 干预方法 给药剂量参考同期实验^[6]。A 组不做任何处理;B 组予以生理盐水(10 mL/kg)灌胃;C 组在激发阶段于激发前 1 h 予地塞米松(1 mg/kg 体重)灌胃;D 组予平喘颗粒灌胃(5 mL/kg),给药时间同 C 组。各组均于末次激发 24 h 后处死。

1.4.3 动物取材 于实验进行过程中密切监测各组大鼠体型及重量、毛发颜色及光泽、日常活动精力和意识状态等一般情况的变化。大鼠处死后,摘出大鼠左肺组织,随即放入提前配好的 4%多聚甲醛中充分固定其形态,以备制作肺组织病理切片,并在光镜下观察气道重塑改变;摘取右肺下叶,放置在液氮中冻存,随后在 -80℃ 环境中保存,待检测相关因子 mRNA 及蛋白表达。

1.4.4 检测指标及方法 1)肺组织病理学改变 将大鼠左肺组织从固定液中取出,进行脱水、包埋、切片、苏木精-伊红(HE)染色常规操作过程后,在光镜下观察肺组织病理变化。

2)肺组织病理图像分析 光镜下找出无缺损的支气管横截面图像,使用图像分析软件,分别测量管腔的内周长(Pi)、管壁面积(WA)、外周长(Pe)、支气管平滑肌的面积(S)、支气管平滑肌细胞核数(N),将所测量到的数值用同图像管腔的内周长进行标准化处理,分别以 WA/Pi、S/Pi、N/Pi 表示。

表 1 Notch2、Jagged1 引物序列

Table 1 Notch2, Jagged1 primer sequence

Detected genes	GenBank ID	Primer sequences	Amplified fragment length
Notch2	M93661.1	3'-AAGGTGGCACGCAGGTCTCT-5'	248 bp
		3'-ACAGCAACCGCAAGCAGATAGA-5'	
Jagged1	NM_019147.1	3'-TGCTACAATCGTGCCAGTGACT-5'	218 bp
		3'-TTGCCTCTGACTCGCTCTTG-5'	

3)RT-PCR 法检测肺组织 Notch2、Jagged1 mRNA 表达 萃取出总 RNA 并测出其浓度及纯净度。根据 Genbank 中提供的大鼠基因序列,采用 Primer Premier 5.0 软件分别设计,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,序列如下(见表 1)。RT-PCR 反应体系 50 μL,操作过程按 94℃ 预变性 5 min,94℃ 30 s,58℃ 30 s,72℃ 50 s 进行,共 40 次循环。产物的鉴定分析使用凝胶图像分析软件 BandsScan4.5 测定条带灰度值,用目的基因条带灰度值与内参条带灰度值的比值作为目的 mRNA 相对表达量,进行统计学分析。

4) Western blot 法测定肺组织 HES-1 蛋白的表达 抽提总蛋白并测定样品浓度。分别上样、电泳分离蛋白、转膜、封闭、孵育。用化学发光法检测。将图片扫描保存为电子文档,并用 GIS1000 分析软件将图片上每个特异条带灰度值数字化,测出目的蛋白相对含量。

1.5 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所得数据用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理。组间比较用单因素方差分析(One-Way ANOVA), $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般状态

A 组大鼠未见明显异常, 抓取时能迅速逃避; B 组大鼠呼吸短促, 频率加快, 喘促时可见腹肌抽搐, 呈易激惹状态, 毛发稀疏无光泽, 竖起, 肢端轻度发绀; 其他治疗两组大鼠在初期时表现与 B 组类似, 但随药物治疗时间延长, 动物在活动及躲避程度, 毛发色泽及光彩程度与 B 组相比均有改善, 每分钟呼吸次数较 B 组减慢, 与 A 组相比则呈现略微增快的水平。说明平喘颗粒在改善慢性哮喘大鼠的一般状态方面具有较好的效果。

2.2 各组大鼠肺组织 HE 染色情况

A 组: 肺组织轮廓边缘清晰可见, 支气管结构无缺损, 未出现明显炎性细胞。B 组: 支气管平滑肌增生肥厚状况较为突出, 血管出现扩大膨胀的情况; 上皮细胞剥脱, 粘膜水肿清楚可见; 管腔直径缩窄, 腔内可见较多渗出物, 肺组织中可有面积范围较大的炎性细胞浸润灶显露, 完整肺泡结构仅少量存在, 腔中可见明显的尘细胞。C 组及 D 组肺组织结构、渗出、血管扩张等病理状况的存在与模型组相比有不同水平改善, 少许炎性细胞环绕支气管浸润, 管腔内无大量的渗出物显露存在; D 组支气管粘膜上皮细胞结构大体上保持完整, 管腔直径未显著变窄, 优于 C 组。说明平喘颗粒能够减轻哮喘大鼠肺组织的炎症浸润, (见图 1)。

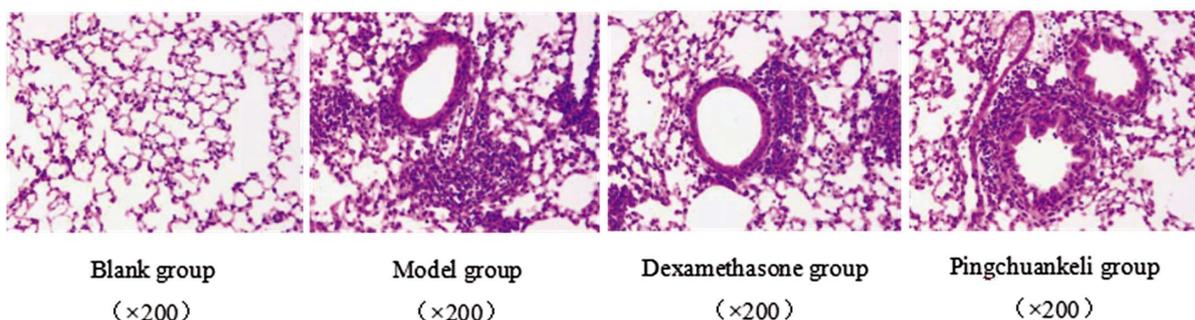


图 1 各组大鼠肺组织病理学改变
Fig.1 Lung histopathological changes of rats in each group

2.3 各组大鼠肺组织气道重塑情况

B 组气道重塑改变最为明显, 变化包括但不限于支气管内膜皱襞数量增多, 部分则出现断裂情况, 大范围的炎症细胞环绕着粘膜下及管壁为中心相互附着存在, 少量支气管的管腔内可有粘液聚集形成的栓塞存在。气道壁及气道平滑肌层明显增

厚。图像分析结果表明, B 组管壁厚度、管壁平滑肌厚度、平滑肌细胞核数量显著多于 A 组, 而各治疗组上述比值则明显小于 B 组 ($P < 0.05$)。说明平喘颗粒能够改善哮喘大鼠肺组织的气道重塑, (见表 2)。

表 2 各组大鼠气道重塑改变

Table 2 Changes of airway remodeling in rats in each group

Groups	WA/Pi	S/Pi	N/Pi
Blank group	46.90±1.67	16.05±0.82	0.0253±0.0022
Model group	67.08±2.53*	24.05±2.37*	0.0537±0.0031*
Dexamethasone group	55.89±2.51*#	19.93±2.01*#	0.0355±0.0043*#
Pingchuan Granules group	54.54±1.97*#	18.98±1.97*#	0.0335±0.0045*#

Note: Compared with the blank group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, # $P < 0.05$; Compared with dexamethasone group, * $P > 0.05$.

2.4 各组大鼠肺组织 Notch2、Jagged1 mRNA 表达情况

与造模各组相比, Notch2、Jagged1 mRNA 在 A 组中极少表达 ($P < 0.05$); 在三组造模组中, B 组呈强阳性表达 ($P <$

0.05); C 组与 D 组之间, 则无明显差异 ($P > 0.05$)。结果表明, Notch2、Jagged1 mRNA 均在哮喘大鼠肺组织中大量表达, 平喘颗粒能够降低其表达水平, (见表 3)。

表 3 各组大鼠肺组织 Notch2、Jagged1 mRNA 表达

Table 3 mRNA expressions of Notch2 and Jagged1 in lung tissues of rats in each group

Groups	Notch2	Jagged1
Blank group	0.394±0.015	1.085±0.022
Model group	0.509±0.018*	1.368±0.017*
Dexamethasone group	0.421±0.018*#	1.167±0.015*#
Pingchuan Granules group	0.434±0.012*#	1.176±0.025*#

Note: Compared with the blank group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, # $P < 0.05$; Compared with dexamethasone group, * $P > 0.05$.

2.5 各组大鼠肺组织中 HES-1 蛋白表达情况

与造模各组相比, HES-1 蛋白在 A 组中极少量表达 ($P < 0.05$); 在三组造模组中, B 组蛋白呈强阳性表达 ($P < 0.05$); C

组与 D 组之间, 则无明显差异 ($P > 0.05$)。结果表明, HES-1 蛋白在哮喘大鼠肺组织中大量表达, 平喘颗粒能够降低其表达水平, (见表 4、图 2)。

表 4 各组大鼠肺组织中 HES-1 蛋白表达

Table 4 Expression of HES-1 protein in lung tissues of rats in each group

Groups	HES-1 gray value(/GAPDH)
Blank group	0.0387±0.0016
Model group	0.0842±0.0043*
Dexamethasone group	0.0420±0.0016**
Pingchuan Granules group	0.0422±0.0019**

Note: Compared with the blank group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, ** $P < 0.05$; Compared with dexamethasone group, * $P > 0.05$.

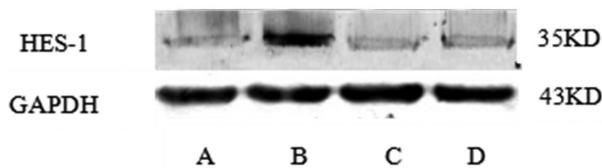


图 2 各组大鼠肺组织中 HES-1 蛋白表达

Fig.2 Expression of HES-1 protein in lung tissues of rats in each group

3 讨论

气道重塑与气道炎症、气道高反应协同作用, 参与并影响哮喘的发病过程。气道重塑的发生与多种细胞通路参与相关, 其中 Notch 通路的配体在肺组织中表达最为丰富, 因此其信号调节的异常表达和失调与各类型肺脏部分疾病的产生关系密切^[7]。Notch/Jagged 信号通路是在维持平衡, 管理和调节细胞复制增长、分化、凋亡等一系列过程发挥重要作用的信号转导系统, 参与肺纤维化, 肺动脉高压和哮喘气道重塑等的发病过程^[8,9]。平喘颗粒具有温阳益气, 化痰平喘之效, 方中所包含的活性成分如淫羊藿苷能够抑制支气管平滑肌增厚^[10]; 五味子木脂素^[11]、麻黄生物碱^[12]具有抑制病原微生物作用, 此外麻黄水提取物已被证明能够缓解哮喘的气道炎症^[13]; 太子参多糖^[14]、黄芪甲苷^[15]、知母总多糖^[16]具有调节免疫、抗炎作用; 地龙所包含的成分如蚓激酶、纤溶酶能够发挥纤维溶解作用, 且效果较强, 猜测其可能抑制气道上下纤维化, 缓解气道重塑^[17]; 此外, 唐秋凤等人的研究也证明了地龙能够在一定程度上改善哮喘所引起的气道重塑改变^[18]; 款冬花中的多种化合物如生物碱、皂苷类等具有止咳祛痰功效, 此外款冬酮能够发挥抗炎作用^[19]; 上述药理学表明平喘颗粒单药在一定程度上具有改善气道重塑的作用, 且复方颗粒在临床应用中有较好疗效, 前期实验研究证实平喘颗粒复方在哮喘气道炎症、气道高反应及气道重塑方面均可发挥作用^[20], 本研究旨在深入挖掘该方的作用机制。

国内一项实验中, 通过比较 4 种 Notch 配体(Jagged1、2、Dll1、4)分别与 Notch1、2 受体分子结合的功能活性, 发现 4 种配体与 Notch2 作用后的反应强于 Notch1^[21]。研究表明, Notch 配体具有重叠的受体结合能力, 在哺乳动物中, Notch 配体可以非选择性的结合到 Notch 家族成员中, 如 Jagged1、2 都能与 Notch1、2、3 结合, 这表明哺乳动物在保持 Notch 活性方面具有较高的冗余度。而不同配体系统性缺失可以表现出不同的表

型, 表明这些配体不完全由其激活的受体介导功能, 可以通过激活不同的靶基因产生特异性作用^[22]。Notch 通路各受体、配体的分布在肺组织不完全重叠, Notch2 的表达范围大致匀称地分散在上皮细胞、血管内皮及间质细胞中; Jagged1 的表达范围则主要分布于成纤维细胞及肺泡腔、间质中^[23]。Jagged 配体由于其独特的时间和空间分布, 在呼吸道的不同区域可表现出共同但不完全重叠的功能。通过探讨 Jagged1、2 的表达分布, 发现 Jagged1 是肺内气道的主要配体, 在祖细胞分化过程中可以介导分泌细胞对多纤毛细胞的影响; Jagged2 主要维持基底细胞与腔细胞的平衡^[7]。Notch2-Jagged1 信号能够协调气道上其他细胞的命运发展方向的选择, 并且在形成俱乐部细胞和纤毛细胞的镶嵌模式中发挥主要作用^[24]。由于 Notch 信号转导主要是短距离的细胞间传导途径, 这种直接结合的方式是通过将 Notch 细胞内结构域被 γ -分泌酶从 Notch 受体上切割下来并转移到细胞核中从而发挥功效, 而 HES 家族中的 bHLH 转录因子 1(Hairy enhancer of split 1, HES-1)可以作用于靶向位点, 通过特定的 DNA 结合蛋白参与 Notch 通路的表达^[25]。研究表明, Jagged1 通过 HES-1 调节靶基因的转录^[26], 同时 HES-1 也是存在于 Notch 通路下游的靶基因, 可以介入哮喘气道重塑的过程中, 且表达水平与气道平滑肌的厚度呈正相关^[27]。

国外研究表明, 使用 5- 氟尿嘧啶损伤大鼠气管上皮细胞, 将原有的损伤刺激因素撤去后, Jagged1 表达程度逐渐增长, 随着时间延长, 损伤的气管上皮细胞由少量逐渐增加, 最后几乎完全恢复, 表明 Jagged1 可能在大鼠气管干细胞的增殖和分化中起作用^[28]。董广通等人的研究中发现, 经过射线处理后的大鼠, 肺组织可观察到大范围的炎性细胞浸润灶, 且呈现重度纤维化, Jagged1 mRNA 及蛋白水平明显高于正常大鼠, 推测与放射性肺损伤的产生、发展及预后密切的关系, 通过阻断这一通路, 可有效抑制纤维细胞的增殖和减轻细胞外基质的沉积^[29]。黄仁发等人的实验研究发现, 肾缺血 - 再灌注损伤(Ischemia-reperfusion injury, IRI)诱导的炎症中, 肾组织 Notch2 和 HES-1 蛋白表达升高的幅度非常显著, 提示 Notch 通路可能参与了肾 IRI 相关炎症中^[30]。本研究中, 通过病理学观察发现, 与空白组比较, 其余各组大鼠肺脏病理学均有明显的变化, 其中模型组表现出了极为明显的炎症及气道重塑的病理改变。本实验从 Notch/Jagged 信号通路的角度, 观察了平喘颗粒对哮喘大鼠肺脏病理形态、气道重塑情况、Notch2、Jagged1 及 HES-1 的

影响。发现平喘颗粒能显著改善哮喘大鼠的炎症和气道重塑情况。结果显示,空白组中 Notch2、Jagged1、HES-1 仅少量表达,模型组明显增多($P<0.05$),说明在哮喘大鼠肺组织中,Notch 通路被激活。地塞米松组、平喘颗粒组中的表达明显低于模型组,两组间比较则无明显差异。提示平喘颗粒防治哮喘的机制可能与干预 Notch 信号的表达相关,从一定程度上可以作为治疗气道重塑的作用方向,具有一定的临床参考意义。

参考文献(References)

- [1] 潘亦林,朱燕亭,李满祥. 支气管哮喘气道重塑的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2015, 8(6): 773-776
- [2] 李喆,莫琳芳,任成山. 支气管哮喘药物治疗现状及进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2014, 7(5): 571-573
- [3] 段亚辉,秦雪梅,李震宇. 中药干预哮喘的作用机制及调控信号通路研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3700-3706
- [4] 常雪岩. 平喘颗粒对哮喘慢性持续期(阳虚型)的临床疗效观察及对血清 IL-17、IL-23 的影响[D]. 黑龙江中医药大学, 2017
- [5] 李竹英,田春燕,蒋鹏娜,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨平喘颗粒对气道上皮细胞自噬的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5094-5098
- [6] 李星. 平喘颗粒通过 NOTCH 信号通路调节哮喘大鼠树突细胞免疫功能的实验研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2017
- [7] STUPNIKOV RM, YANG Y, MORI M, et al. Jagged and Delta-like ligands control distinct events during airway progenitor cell differentiation[J]. *Elife*, 2019 Oct 21; 8: e50487
- [8] 姚意恩,李超乾. Notch 信号通路与支气管哮喘关系的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(2): 315-317
- [9] Jiang JH, Xiao K, Chen P. NOTCH signaling in lung diseases [J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(4-5): 217-228
- [10] 张素琴,陈晓亮. 淫羊藿苷对哮喘大鼠肾上腺皮质功能的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2017, 36(4): 67-70
- [11] 刘杰,徐剑,郭江涛. 五味子活性成分及药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 206-216
- [12] 黄玲,王艳宁,吴曙粤. 中药麻黄药理作用研究进展 [J]. 中外医疗, 2018, 7: 195-198
- [13] 王娇,熊瑛,熊彬,等. 麻黄水提物雾化吸入对哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 304-307
- [14] 宋叶,林东,梅全喜,等. 太子参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药师, 2019, 22(8): 1506-1510
- [15] 曹玉冰. 黄芪甲苷的药理作用及其机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 954-960
- [16] 翁丽丽,陈丽,宿莹,等. 知母化学成分和药理作用[J]. 吉林中医药, 2018, 38(1): 90-92
- [17] 汪珊,梁仁. 中药地龙药理与哮喘气道重组相关性研究[J]. 广东药学院学报, 2004, 20(1): 60-62
- [18] 唐秋凤,刘顺会,徐晓鹏,等. 地龙对哮喘小鼠气道重塑的作用[J]. 广东药学院学报, 2013, 29(5): 547-551
- [19] 侯阿娇,郭新月,满文静,等. 款冬花的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2019, 36(1): 107-112
- [20] 李星,李竹英,王雪慧,等. 平喘颗粒的药效学研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3456-3461, 3489
- [21] 叶静群,马道新,赵建强,等. 四种 Notch 配体信号功能活性比较 [J]. 山东医药, 2004, 44(7): 13-15
- [22] CHOI K, AHN YH, GIBBONS DL, et al. Distinct Biological Roles for the Notch Ligands Jagged-1 and Jagged-2 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 84(26): 17766-17774
- [23] 万磊,刘健,黄传兵,等. Notch-Jagged/Delta 信号通路在佐剂关节炎大鼠肺功能降低中的作用 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(2): 109-116
- [24] KIYOKAWA H, MORIMOTO M. Notch signaling in the mammalian respiratory system, specifically the trachea and lungs, in development, homeostasis, regeneration, and disease [J]. *Dev Growth Differ*, 2020, 62(1): 67-79
- [25] Li T, Yang X, Xin S, et al. Paraquat poisoning induced pulmonary epithelial mesenchymal transition through Notch1 pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, (1): 924
- [26] 刘虹,李建. Notch1 受体和配体分子 Jagged1 蛋白在肝癌组织中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(10): 45-48
- [27] 强巴措珍,谢亮,刘瀚旻,等. Hes-1 与哮喘大鼠气道炎症和气道重塑的关系研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 648-653
- [28] MA XB, JIA XS, LIU YL, et al. Expression and role of Notch signalling in the regeneration of rat tracheal epithelium[J]. *Cell Prolif*, 2009, 42(1): 15-28
- [29] 董广通,张解玉,侯炜. 复方苦参注射液干预调控放射性肺炎大鼠 Notch1 及 Jagged1 信号通路的机制[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2019, 34(9): 4278-4282
- [30] 黄仁发,赖虹伊,梁群卿,等. Notch2/ Hes-1 信号通路活化参与调控肾缺血-再灌注诱导炎症因子的表达研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(17): 5-11