

益气温阳护卫汤对支气管哮喘大鼠的改善作用及机制^Δ

杨云青^{1*}, 谢建宇², 唐薇³, 叶超³, 喻强强³, 孙朋³, 杨玉萍³, 余建玮^{3#} (1. 江西中医药大学临床医学院, 南昌 330004; 2. 江西中医药大学中医学院, 南昌 330004; 3. 江西中医药大学附属医院肺病科, 南昌 330006)

中图分类号 R285.5;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)10-1264-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.10.05



摘要 **目的** 基于Toll样受体4(TLR4)/髓系分化初级反应蛋白88(MyD88)/核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,探讨益气温阳护卫汤(YQWY)对支气管哮喘(BA)大鼠气道炎症及重塑的改善作用及潜在机制。**方法** 将雄性SD大鼠随机分为正常组、模型组、地塞米松组(阳性对照,0.5 mg/kg)和YQWY低、中、高剂量组(5、10、20 g/kg,按生药量计),每组8只。除正常组外,其余各组大鼠均采用卵清蛋白双重致敏联合雾化激发的方式构建BA模型;各组大鼠于实验第14~34天,在雾化激发前1 h灌胃相应药液或生理盐水1次。末次雾化后24 h,对各组大鼠进行哮喘体征评分,检测其血清免疫球蛋白E(IgE)水平,支气管肺泡灌洗液中炎症因子(白细胞介素4、5、13和肿瘤坏死因子 α)水平和炎症细胞(白细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及嗜碱性粒细胞)数量,观察其肺组织病理改变,检测其肺组织中TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA及TLR4、MyD88、NF- κ B p65、磷酸化NF- κ B p65蛋白的表达情况。**结果** 与模型组相比,各药物组大鼠肺组织炎症细胞浸润、胶原纤维异常沉积、杯状细胞增生等病理改变均有不同程度缓解;哮喘体征评分(YQWY低剂量组除外),IgE和炎症因子水平(YQWY中剂量组白细胞介素5除外),炎症细胞数量(YQWY低剂量组单核细胞、嗜碱性粒细胞除外),TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA的表达,以及TLR4、MyD88、NF- κ B p65、磷酸化NF- κ B p65蛋白的表达[YQWY低剂量组MyD88、NF- κ B p65蛋白(Western blot法)除外]均显著降低或下调($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** YQWY能够减轻BA大鼠的哮喘样表现,改善其气道炎症及重塑;上述作用可能与该方抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路异常激活有关。

关键词 益气温阳护卫汤;支气管哮喘;气道炎症;气道重塑;TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路

Effects and mechanisms of action of Yiqi wenyang huwei decoction in improving bronchial asthma in rats

YANG Yunqing¹, XIE Jianyu², TANG Wei³, YE Chao³, YU Qiangqiang³, SUN Peng³, YANG Yuping³, YU Jianwei³ (1. College of Clinical Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 3. Dept. of Pulmonary Diseases, the Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects and potential mechanism of Yiqi wenyang huwei decoction (YQWY) in improving airway inflammation and remodeling in rats with bronchial asthma (BA) based on the Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation primary response protein 88 (MyD88)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. **METHODS** Male SD rats were randomly divided into the normal group, the model group, the dexamethasone group (positive control, 0.5 mg/kg), and YQWY low-, medium- and high-dose groups (5, 10, 20 g/kg, calculated by the crude drug), with 8 rats in each group. Except for the normal group, rats in all other groups were sensitized twice with ovalbumin combined with aerosol challenge to establish a BA model. From day 14 to day 34 of the experiment, the rats in each group were administered the corresponding drug solution or normal saline intragastrically, once a day, 1 hour before aerosol challenge. At 24 hours after the final aerosol challenge, asthma symptom scores were assessed, serum levels of immunoglobulin E (IgE) were measured, and the levels of inflammatory cytokines (interleukin-4, interleukin-5, interleukin-13 and tumor necrosis factor- α) and the numbers of inflammatory cells (white blood cell, eosinophil, neutrophil, lymphocyte, monocyte and basophil) in bronchoalveolar lavage fluid were determined. Pathological changes in lung tissue were observed. The mRNA expressions of TLR4, MyD88 and NF- κ B, as well as the protein expressions of TLR4, MyD88, NF- κ B p65 and phosphorylated NF- κ B p65 in lung tissue, were detected. **RESULTS** Compared with the model group, the pathological changes, such as inflammatory cell infiltration, abnormal deposition of collagen fibers, and goblet cell hyperplasia in the lung tissue of rats in each drug group,

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82060858)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。

E-mail: yangyq6699@163.com

通信作者 副主任医师,硕士生导师。研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: 64717743@qq.com

MyD88, NF- κ B p65 and phosphorylated NF- κ B p65 in lung tissue, were detected. **RESULTS** Compared with the model group, the pathological changes, such as inflammatory cell infiltration, abnormal deposition of collagen fibers, and goblet cell hyperplasia in the lung tissue of rats in each drug group,

were alleviated to varying degrees. The asthma symptom scores (except for the YQWY low-dose group), the levels of IgE and inflammatory cytokines (except for interleukin-5 in the YQWY medium-dose group), the number of inflammatory cells (except for monocyte and basophil in the YQWY low-dose group), the mRNA expression of TLR4, MyD88 and NF- κ B, as well as the protein expressions of TLR4, MyD88, NF- κ B p65 and phosphorylated NF- κ B p65 (except for MyD88 and NF- κ B p65 proteins in the YQWY low-dose group as detected by Western blot) were all significantly reduced or down-regulated ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **CONCLUSIONS** YQWY can alleviate asthma-like manifestations in BA rats and improve their airway inflammation and remodeling; these effects may be related to the formula's inhibition of the abnormal activation of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway.

KEYWORDS Yiqi wenyang huwei decoction; bronchial asthma; airway inflammation; airway remodeling; TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway

支气管哮喘(bronchial asthma,BA)是一种由基因与环境相互作用所导致的复杂慢性疾病,以呼吸症状多变、可逆性气流受限为主要特征,在临床表现、气道炎症及重塑特征方面均存在特异性^[1]。流行病学数据显示,全球约有3亿BA患者,该病是儿童和成人中最常见的非传染性疾病之一^[2]。人口增长、城市化加速、环境污染物暴露增加以及生活方式改变共同驱动BA患病率持续攀升,由此造成的健康和经济负担日益严重^[3]。目前,BA的阶梯治疗以吸入性糖皮质激素联合支气管扩张剂为核心,但临床仍面临药物副作用多、患者依从性差、非2型炎症患者治疗手段匮乏及精准治疗困难等挑战^[4],因此阐明BA发生发展的分子机制,并探索新的干预策略,具有重要的临床意义。

BA的病理进程与Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓系分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的异常激活直接相关:环境过敏原(如尘螨、脂多糖)或内源性损伤分子可通过激活气道上皮TLR4,招募MyD88适配蛋白并磷酸化抑制因子 κ B激酶复合物,最终促使NF- κ B入核,促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体11等促炎因子/促炎趋化因子以及基质金属蛋白酶9、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等重塑因子的表达^[5]。上述过程不仅会放大辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)炎症反应(IL-4、IL-5、IL-13表达增加)和嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)浸润,而且会促进气道纤维化和平滑肌增生^[6-7]。多项研究也表明,抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路可减轻气道炎症反应,缓解BA症状^[8-10]。

中医理论认为,BA属“哮病”范畴,其发病机制与肺功能损伤、气道挛急收缩及痰瘀互结密切相关,其中“气阳不足、卫表失固”是导致BA反复发作的核心病机。国医大师洪广祥创制的益气温阳护卫汤(Yiqi wenyang huwei decoction, YQWY)是治疗该病的经验方,其以桂枝汤、玉屏风散为基底,巧妙配伍仙茅、淫羊藿等温阳之品,共奏温补阳气、固护肌表、调和气血、平衡脏腑之功

效。该方可在“脾为之卫”理论指导下,针对BA不同阶段病机特点发挥治疗作用:在急性发作期,急则治标、祛风化痰,兼顾健脾固卫;在慢性持续期,标本兼顾、健脾行卫,兼顾化痰祛瘀;在临床缓解期,补虚固本、健运脾胃、补肺益肾,效果显著^[11]。本课题组前期研究表明,YQWY可通过减轻大鼠气道炎症、调节肠道菌群多样性及组成、调节Th17/调节性T细胞分化及功能等多种途径,发挥改善BA的作用^[12-15]。然而,该方能否系统作用于TLR4/MyD88/NF- κ B这一BA核心通路,从而直接阐释其“益气温阳护卫”治法与现代炎症调控机制之间的内在联系,目前尚缺乏深入且完整的实验证据。基于此,本研究从TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路出发,通过构建BA大鼠模型,明确YQWY对大鼠气道炎症及重塑的改善作用及潜在机制,以期对中医药经典方剂的现代药理学阐释提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括PARI Turbo BOY型超声雾化器(德国PARI公司),DM2500型生物显微镜[徕卡显微系统(上海)有限公司],PerkinElmer EnSight型多功能酶标仪[珀金埃尔默企业管理(上海)有限公司],SCI1000-G PCR型梯度基因扩增仪(美国SCILOGEX公司),MF43型显微镜(广州市明美科技有限公司),Archimed-X4型荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪[鲲鹏基因(北京)科学仪器有限公司],mini-PROTEAN Tetra型垂直电泳系统、Trans-Blot Turbo型全能型蛋白转印系统(美国Bio-Rad公司),JS-2012型凝胶成像仪(上海培清科技有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

生黄芪、白术、防风、桂枝、白芍、生姜、大枣、炙甘草、仙茅、淫羊藿饮片(批号分别为240719、240619、240701、240526、240811、240407、240528、240705、230622、240311)均购自江西中医药大学附属医院,经该院药学部陈浩副主任药师鉴定均为真品。

醋酸地塞米松片(阳性对照,国药准字H33020822,批号LB2404,规格0.75 mg)购自浙江仙琚制药股份有限

公司;卵清蛋白(ovalbumin, OVA;货号 A5503)购自美国 Sigma 公司;氢氧化铝(批号 E-50531)购自天津市化学试剂三厂;大鼠免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)、IL-4、IL-5、IL-13、TNF- α 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(货号分别为 241224355R、241224309R、241224311R、241224317R、241224305R)均购自江苏酶免实业有限公司;Wright-Giemsa 染液、苏木精染液、伊红染液、改良 Masson 三色染色试剂盒、过碘酸希夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色试剂盒(货号分别为 G1015、H8070、G1100、G1346、G1280)均购自北京索莱宝科技有限公司;TransZol Up Plus RNA 试剂盒(货号 ER501)购自北京全式金生物技术股份有限公司;PrimeScript™ RT Master Mix 试剂(货号 RR036B)购自日本 TaKaRa 公司;Magic SYBR Mixture 试剂(货号 CW3008S)购自江苏康为世纪生物科技股份有限公司;兔抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG 二抗、全蛋白提取试剂盒、BCA 蛋白含量检测试剂盒(货号分别为 KGC6102-1、KGC6202-0.1、KGB5303-100、KGP902)均购自江苏凯基生物技术股份有限公司;兔抗 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 抗体(货号分别为 19811-1-AP、29946-1-AP、10745-1-AP)均购自武汉三鹰生物技术有限公司;兔抗磷酸化 NF- κ B p65(phosphorylated NF- κ B p65, p-NF- κ B p65)抗体(货号 AF2006)购自美国 Affinity 公司;3-3'-二氨基联苯胺(DAB)染色试剂盒(货号 ZLI-9017)购自北京中杉金桥生物技术有限公司;PCR 所用引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计、合成。

1.3 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 48 只,体重 180~220 g,购自浙江维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可编号为 SCXK(浙)2024-0001。所有大鼠均饲养于恒温恒湿环境(室温 22~25 °C、相对湿度 40%~60%,每 12 h 光照/黑暗循环)中,经 7 d 适应性饲养后启动正式实验。本研究方案已通过江西中医药大学实验动物伦理委员会审批(批准文号 JZLLSC20250561),且实验全过程严格遵循实验动物 3R 原则。

2 方法

2.1 YQWY 药液的制备

取生黄芪、白术、防风、桂枝、白芍、生姜、大枣、炙甘草、仙茅、淫羊藿饮片,按质量比 2:1.5:1.5:1:1:1:1:0.5:1:1.5 混合,加 8 倍量水,浸泡 30 min 后,煎煮(待沸腾后再持续煎煮 1 h),过滤;药渣加 6 倍量的水,煎煮 40 min,过滤。合并两次滤液,浓缩,分别制成质量浓度为 1、2、4 g/mL(以生药量计)的药液,备用。

2.2 分组、造模与给药

选取 48 只大鼠,随机分为正常组(Normal 组)、模型组(Model 组)、地塞米松组(DEX 组)和 YQWY 低、中、高剂量组(YQWY-L、YQWY-M、YQWY-H 组),每组 8 只。

除 Normal 组外,其余各组参照 OVA 双重致敏联合雾化激发的经典方法构建 BA 模型^[16-17]:分别于实验第 0、7 天腹腔注射含 OVA 和氢氧化铝各 100 mg 的混悬液(以生理盐水为溶剂)1 mL;于实验的第 14 天起,将大鼠置于 4 L 有机玻璃雾化箱内,使其持续雾化吸入 2%OVA 生理盐水溶液,每天 30 min(雾化气流速为 0.3 mL/min,维持箱内 OVA 浓度为 20 mg/m³),连续 21 d。以连续 2 次 OVA 滴鼻激发实验阳性为造模成功^[18]。Normal 组大鼠以磷酸盐缓冲液(PBS)进行相同操作。于实验的第 14~34 天,YQWY-L、YQWY-M、YQWY-H 组大鼠分别灌胃低、中、高剂量的“2.1”项下相应药液,灌胃体积均为 5 mL/kg[剂量按成人(体重 60 kg)与大鼠体表面积换算系数计算而得;YQWY 低、中、高剂量分别为 5、10、20 g/kg(按生药量计)],分别相当于临床等效剂量的 0.4、0.8、1.6 倍];DEX 组大鼠灌胃 0.5 mg/kg 的地塞米松药液(以生理盐水为溶剂制成 2 g/L 的药液,剂量根据前期预实验结果设置);Normal 组和 Model 组大鼠灌胃等体积生理盐水。上述药液/生理盐水干预均于每天雾化激发前 1 h 完成。

2.3 哮喘体征评分

末次雾化后 24 h,采用改良 Hessel 评分法^[19]对各组大鼠进行哮喘体征评分。该评分法以呼吸频率、节律、辅助呼吸肌动用、哮喘音、立毛、搔鼻、活动度及激惹反应 8 项指标为基准,每项 0~3 分、总分 0~24 分,得分越高提示气道高反应性及全身应激越显著。由 2 名受过一致性培训的实验员独立完成评估。

2.4 样本收集与处理

评分结束后,使大鼠禁食、不禁水 24 h,经腹腔注射 2%戊巴比妥钠实施麻醉,随后从腹主动脉采集血液 5 mL,在 4 °C 下以 1 500 r/min 离心 10 min,分离上层血清,于 -80 °C 下保存,备用。采血结束后,将各组大鼠以颈椎脱臼法处死,结扎其左支气管并作钝性分离处理,将注射针插入气管约 1 cm 处,向肺内缓慢推注 2.5 mL 预冷生理盐水,推注时长控制在 1 min,反复抽吸 3 次后收集灌洗液(上述操作重复 3 次);将所得灌洗液以 1 500 r/min 离心 10 min,留取上层支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)于 -20 °C 下保存,备用。随后,摘取各组大鼠左肺组织,放入 4%多聚甲醛溶液中固定,后续行石蜡包埋处理;同时,剪取其右肺组织碎块,于液氮中速冻后再于 -80 °C 下保存,备用。

2.5 血清 IgE 水平和 BALF 中炎症因子水平检测

取“2.4”项下各组大鼠的血清和 BALF 各适量,按相应 ELISA 试剂盒说明书操作,使用酶标仪检测其血清中 IgE 水平和 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13、TNF- α 水平。

2.6 BALF 中炎症细胞计数

取“2.4”项下各组大鼠的 BALF 适量,以 PBS 重悬,并用 Wright-Giemsa 染料染色,使用生物显微镜,按形态

学标准盲法记录白细胞(white blood cell, WBC)、EOS、中性粒细胞(neutrophil, NEU)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、单核细胞(monocyte, MONO)及嗜碱性粒细胞(basophil, BASO)数量。每个样品随机选取20个视野,记录每个视野中各类细胞的数量,计算其平均值作为相应细胞计数结果。

2.7 肺组织病理学观察

取“2.4”项下各组大鼠经多聚甲醛固定48 h的左肺组织,经梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡浸渍、包埋后切片(厚度为5 μm);取切片适量,经脱蜡、水化后,分别进行HE、Masson和PAS染色。HE染色:切片经苏木精染液染细胞核5 min后流水返蓝10 min,以1%伊红染液染细胞质30 s,再经梯度乙醇快速脱水、二甲苯透明后以中性树胶封片,使用生物显微镜观察其肺组织整体结构、细胞形态和基本病变。Masson三色染色:切片依次经Weigert铁苏木精染液染细胞核5 min、丽春红-酸性品红染液染胶原15 min,再以1%磷钼酸分化后用苯胺蓝复染5 min,同法封片后使用生物显微镜观察肺间质及支气管血管周围胶原纤维的沉积面积和分布情况,用以辅助评估气道重塑(肺纤维化)程度(每张切片随机选取5个视野,气道重塑程度通过平滑肌增厚和胶原沉积的增加情况来判定,二者呈正相关)。PAS染色:切片经1%高碘酸试剂氧化10 min后,加入Schiff试剂避光反应15 min,再经苏木精染液轻度复染,同法封片后使用生物显微镜观察气道上皮中PAS阳性杯状细胞数量及气道腔内黏液分泌情况,用以评估杯状细胞增生及气道黏液分泌程度(每张切片随机选取5~10支终末细支气管进行评估)。

2.8 肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB mRNA表达检测

采用实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time quantitative PCR, RT-qPCR)法进行检测。取“2.4”项下各组大鼠(每组3只)冻存的右肺组织,采用相应试剂盒方法提取总RNA;以紫外-分光光度法测定浓度与纯度(260、280 nm波长下的光密度比值为1.8~2.1)后,将其逆转录为cDNA。以所得cDNA为模板,进行PCR扩增,反应体系包括:2×Magic SYBR Mixture试剂10 μL,正、反向引物(10 μmol/L)各2 μL, cDNA模板1 μL,加0.1%焦碳酸二乙酯水至20 μL。反应条件如下:95℃预变性30 s;95℃变性5 s,60℃退火34 s,进行40个循环;95℃终延伸15 s。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各目的基因的相对表达量。PCR引物序列及产物长度见表1。

2.9 肺组织中通路相关蛋白表达检测

2.9.1 免疫组化实验

采用免疫组化实验检测各组大鼠肺组织中TLR4、NF-κB p65蛋白的表达情况。取“2.7”项下各组大鼠(每组3只)的肺组织切片,于60℃下烘烤2 h,经二甲苯脱蜡处理及梯度乙醇水化后,进行抗原修复操作;加入

表1 PCR引物序列及产物长度

基因名称	引物序列(5'→3')	产物长度/bp
GAPDH	正向:TGTTCTAGAGACAGCCGCAT	83
	反向:AAATCCGTTACACCCGACCT	
TLR4	正向:TCCAGAGCCGTTGGTGATC	133
	反向:TACAATTCGACCTGCTGCCT	
MyD88	正向:CTCGCAGTTTGTGGATGCC	119
	反向:CTCGATCGGTCCTTCAGTT	
NF-κB	正向:GGACGATCTGTTCCCTCA	117
	反向:CCCTCGCACTGTAAACGGAA	

TLR4、NF-κB p65一抗(稀释比例分别为1:100、1:400),于4℃下孵育过夜;洗膜后,加入相应二抗(稀释比例为1:500),于37℃下孵育30 min;以DAB染色后,再经苏木精复染细胞核、分化返蓝,以中性树胶封片,使用显微镜观察并采用Image J软件分析TLR4、NF-κB p65阳性表达区域(呈棕黄色)的平均光密度,用以半定量评估上述蛋白的相对表达量。

2.9.2 Western blot实验

采用Western blot实验检测各组大鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB p65、p-NF-κB p65蛋白的表达情况。取“2.4”项下各组大鼠(每组3只)冻存的右肺组织,加入含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液,于冰上充分匀浆,在4℃下以12 000 r/min离心15 min,收集上清液,以BCA法测定蛋白浓度后进行变性处理。取变性蛋白适量,经凝胶电泳分离后转膜,以5%脱脂奶粉封闭2 h;洗膜后,加入TLR4、MyD88、NF-κB p65、p-NF-κB p65、GAPDH一抗(稀释比例分别为1:1 000、1:1 000、1:1 000、1:1 000、1:5 000),于4℃下孵育过夜;洗膜后,加入相应二抗(稀释比例为1:5 000),于室温下孵育2 h;洗膜后,用ECL工作液显影、曝光、成像,使用Alpha软件对条带灰度值进行分析,以TLR4、MyD88、NF-κB p65、p-NF-κB p65蛋白与内参蛋白(GAPDH)的灰度比值表示上述蛋白的相对表达量。

2.10 统计学方法

采用GraphPad Prism 10.1.2软件对数据进行统计分析。首先对所有数据进行正态性检验(Shapiro-Wilk法)和方差齐性检验(Levene法)。对于符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若同时满足方差齐性,采用单因素方差分析进行多组间整体比较,并采用Tukey检验进行进一步两两比较;若符合正态分布但方差不齐,则采用Welch's ANOVA进行整体比较,并采用Games-Howell检验进行进一步两两比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 YQWY对BA大鼠哮喘体征评分的影响

与Normal组相比,Model组大鼠哮喘体征评分显著升高($P<0.01$)。与Model组相比,YQWY-M、YQWY-H、DEX组大鼠的哮喘体征评分均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表2。

表2 各组大鼠哮喘体征评分、IgE水平和炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	哮喘体征评分/分	IgE/(ng/L)	IL-4/(ng/L)	IL-5/(ng/L)	IL-13/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)
Normal组	0	3.88 $\pm$ 0.15	106.53 $\pm$ 5.71	30.53 $\pm$ 1.38	47.25 $\pm$ 2.09	367.80 $\pm$ 15.34
Model组	16.25 $\pm$ 2.31 ^a	5.16 $\pm$ 0.31 ^a	178.13 $\pm$ 8.14 ^a	36.24 $\pm$ 1.09 ^a	64.47 $\pm$ 2.33 ^a	458.98 $\pm$ 17.76 ^a
DEX组	7.25 $\pm$ 1.49 ^b	4.31 $\pm$ 0.14 ^b	125.59 $\pm$ 5.76 ^b	32.97 $\pm$ 1.07 ^b	52.46 $\pm$ 1.65 ^b	407.31 $\pm$ 19.91 ^b
YQWY-L组	14.25 $\pm$ 1.28	4.75 $\pm$ 0.16 ^c	156.34 $\pm$ 4.56 ^b	33.01 $\pm$ 1.31 ^b	60.89 $\pm$ 1.67 ^b	420.18 $\pm$ 13.41 ^b
YQWY-M组	13.63 $\pm$ 1.41 ^c	4.77 $\pm$ 0.09 ^c	139.03 $\pm$ 7.29 ^b	34.75 $\pm$ 1.26	57.09 $\pm$ 1.86 ^b	420.26 $\pm$ 19.64 ^b
YQWY-H组	8.25 $\pm$ 1.28 ^b	4.35 $\pm$ 0.19 ^b	149.47 $\pm$ 5.11 ^b	32.36 $\pm$ 1.72 ^b	55.29 $\pm$ 1.42 ^b	405.88 $\pm$ 18.97 ^b

a: 与Normal组相比, $P<0.01$; b: 与Model组相比, $P<0.01$; c: 与Model组相比, $P<0.05$ 。

3.2 YQWY对BA大鼠血清IgE水平和BALF中炎症因子水平的影响

与Normal组相比, Model组大鼠血清IgE水平及BALF中IL-4、IL-5、IL-13、TNF- α 水平均显著升高($P<0.01$)。与Model组相比, 各药物组大鼠上述指标(YQWY-M组IL-5水平除外)均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表2。

3.3 YQWY对BA大鼠BALF中炎症细胞数量的影响

与Normal组相比, Model组大鼠BALF中WBC、EOS、NEU、LYM、MONO、BASO数量均显著升高($P<0.01$)。与Model组相比, 各药物组大鼠上述炎症细胞数量(YQWY-L组大鼠MONO、BASO数量除外)均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表3。

表3 各组大鼠BALF中炎症细胞数量比较($\bar{x} \pm s, n=8, \times 10^9$ 个/mL)

组别	WBC	EOS	NEU	LYM	MONO	BASO
Normal组	0.16 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.03	0.31 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.02	0
Model组	4.49 $\pm$ 0.40 ^a	1.29 $\pm$ 0.10 ^a	0.81 $\pm$ 0.03 ^a	2.60 $\pm$ 0.16 ^a	1.39 $\pm$ 0.35 ^a	0.078 $\pm$ 0.013 ^a
DEX组	1.42 $\pm$ 0.20 ^b	0.34 $\pm$ 0.05 ^b	0.27 $\pm$ 0.02 ^b	0.79 $\pm$ 0.09 ^b	0.23 $\pm$ 0.04 ^b	0.010 $\pm$ 0.008 ^b
YQWY-L组	3.65 $\pm$ 0.17 ^b	0.87 $\pm$ 0.05 ^b	0.61 $\pm$ 0.03 ^b	1.99 $\pm$ 0.12 ^b	1.11 $\pm$ 0.08	0.060 $\pm$ 0.013
YQWY-M组	3.16 $\pm$ 0.07 ^b	0.72 $\pm$ 0.05 ^b	0.43 $\pm$ 0.04 ^b	1.65 $\pm$ 0.09 ^b	0.83 $\pm$ 0.06 ^b	0.043 $\pm$ 0.007 ^b
YQWY-H组	2.42 $\pm$ 0.13 ^b	0.53 $\pm$ 0.06 ^b	0.30 $\pm$ 0.04 ^b	1.25 $\pm$ 0.10 ^b	0.58 $\pm$ 0.07 ^b	0.028 $\pm$ 0.007 ^b

a: 与Normal组相比, $P<0.01$; b: 与Model组相比, $P<0.01$; c: 与Model组相比, $P<0.05$ 。

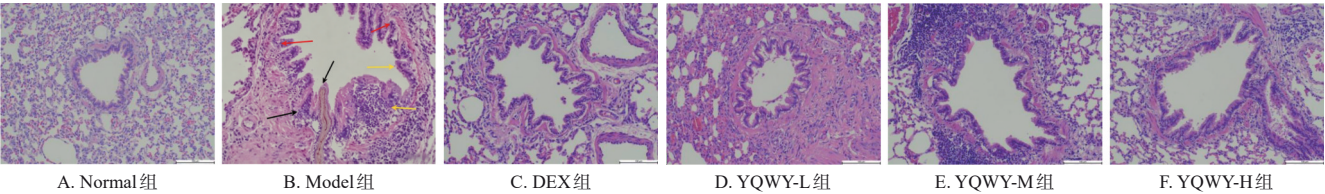
3.4 YQWY对BA大鼠肺组织病理形态的影响

HE染色结果(图1)显示, Normal组大鼠肺组织结构

清晰完整, 肺泡壁薄, 极少见炎症细胞浸润, 气管平滑肌厚度正常。与Normal组相比, Model组大鼠肺组织存在明显的病理损伤: 肺泡壁呈弥散性增厚, 肺泡腔内及肺间质有大量NEU、LYM等炎症细胞浸润, 气管平滑肌层明显增厚, 提示气道重塑进程启动。与Model组相比, YQWY-L组大鼠肺组织有一定的改善趋势, 炎症细胞浸润和结构破坏程度较模型组减轻; YQWY-M组大鼠肺组织可见中等程度的改善, 炎症细胞浸润减少, 气道重塑情况有所缓解; YQWY-H组大鼠肺组织的改善最为显著, 炎症细胞浸润明显减少, 肺泡结构和气管平滑肌厚度接近正常水平; DEX组大鼠肺组织的炎症细胞浸润现象得到明显抑制, 肺泡壁增厚有所减轻, 气管平滑肌增厚情况有所改善, 气道重塑得以缓解。

Masson染色结果(图2)显示, Normal组大鼠肺间质内可见少量蓝色的胶原纤维, 分布正常, 无异常沉积。与Normal组相比, Model组大鼠肺间质及支气管血管周围可见大量蓝色的胶原纤维异常沉积, 且沉积面积较大, 表明肺纤维化进程活跃。与Model组相比, YQWY-L组大鼠肺间质及支气管胶原纤维异常沉积有轻微改善; YQWY-M组大鼠胶原纤维异常沉积也有一定减少; YQWY-H组和DEX组大鼠胶原纤维异常沉积显著改善, 沉积面积明显缩小。

PAS染色结果(图3)显示, Normal组大鼠气道上皮中偶见PAS阳性染色(呈紫红色)的杯状细胞, 黏液分泌正常。Model组大鼠气道黏膜上皮可见大量PAS阳性染色的杯状细胞增生, 黏液分泌极度亢进, 管腔内可见大量粉红色黏液栓。YQWY-L组大鼠气管黏膜上皮杯状细胞增生和黏液分泌亢进均较Model组明显减少; YQWY-M组大鼠气管黏液分泌亢进较Model组有所改善; YQWY-H组大鼠气管黏膜上皮杯状细胞增生、黏液分泌亢进均较Model组明显改善; DEX组大鼠气管黏膜上皮杯状细胞增生数量较Model组明显减少, 气道腔内黏液分泌接近正常水平。



红色箭头: 炎症细胞浸润; 黑色箭头: 肺泡壁弥散性增厚; 黄色箭头: 气管平滑肌层明显增厚(气道重塑)。

图1 各组大鼠肺组织病理形态学观察的HE染色图(标尺: 100 μ m)

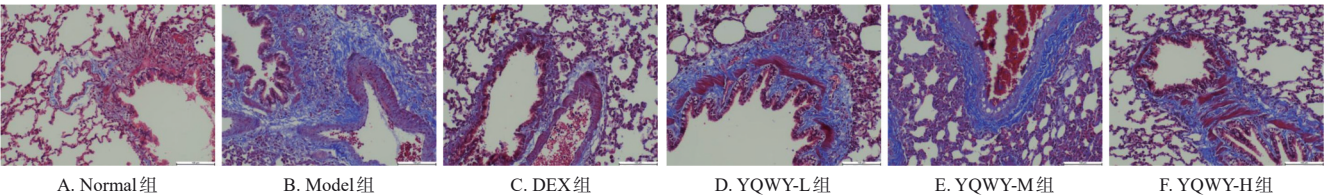


图2 各组大鼠肺组织病理形态学观察的Masson染色图(标尺: 100 μ m)

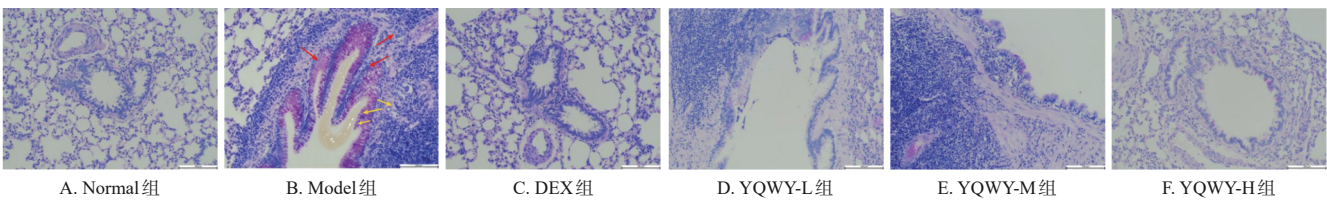


图3 各组大鼠肺组织病理形态学观察的PAS染色图(标尺:100 μm)

3.5 YQWY对BA大鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB mRNA表达的影响

与Normal组相比,Model组大鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB mRNA的相对表达量均显著升高($P<0.01$)。与Model组相比,各药物组大鼠肺组织中上述mRNA的相对表达量均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表4。

表4 各组大鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB mRNA表达情况比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	TLR4 mRNA	MyD88 mRNA	NF-κB mRNA
Normal组	1.19±0.17	1.11±0.09	1.09±0.21
Model组	10.39±1.27 ^a	6.02±1.43 ^a	2.97±0.17 ^a
DEX组	1.99±0.23 ^b	1.52±0.19 ^b	1.34±0.12 ^b
YQWY-L组	6.03±0.43 ^b	3.44±0.42 ^b	2.55±0.03 ^c
YQWY-M组	3.96±0.46 ^b	2.39±0.41 ^b	2.10±0.72 ^b
YQWY-H组	2.44±0.11 ^b	2.51±0.34 ^b	1.55±0.77 ^b

a: 与Normal组相比, $P<0.01$; b: 与Model组相比, $P<0.01$; c: 与Model组相比, $P<0.05$ 。

3.6 YQWY对BA大鼠肺组织中通路相关蛋白表达的影响

3.6.1 免疫组化实验

免疫组化染色结果显示,TLR4蛋白主要表达于肺组织气道上皮细胞的细胞质和细胞膜,以及肺泡巨噬细胞的细胞质中;NF-κB p65蛋白主要表达于气道上皮细胞、炎症细胞的细胞质和细胞核中。与Normal组相比,Model组大鼠肺组织中TLR4、NF-κB p65蛋白的表达均显著上调($P<0.01$);与Model组相比,各药物组大鼠肺组织中上述蛋白的表达均显著下调($P<0.05$ 或 $P<$

0.01)。结果见图4、图5、表5。

3.6.2 Western blot实验

与Normal组相比,Model组大鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB p65、p-NF-κB p65蛋白的相对表达量均显著升高($P<0.01$)。与Model组相比,各药物组大鼠肺组织中上述蛋白表达的相对表达量(YQWY-L组MyD88、NF-κB p65蛋白除外)均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表5、图6。

4 讨论

现代研究认为,BA并非单一炎症表型疾病,而是涉及Th2型炎症、先天免疫激活、气道上皮损伤及结构细胞异常反应等多环节的异质性疾病^[20]。随着病情迁延,反复炎症刺激不仅可导致EOS等炎症细胞浸润和炎症介质释放增加,而且可进一步引起杯状细胞增生、胶原异常沉积及气道壁增厚,最终影响肺功能并增加疾病反复发作风险^[20]。本研究通过构建BA大鼠模型,系统探讨了YQWY对BA的改善作用及该作用与TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的关联。

气道炎症是BA发病的核心环节,主要表现为免疫细胞浸润、促炎因子释放及Ig异常升高^[21]。IgE是介导I型超敏反应的关键分子,其水平升高可通过激活肥大细胞、EOS来促进炎症介质的释放,从而加剧哮喘症状^[22]。IL-4、IL-5、IL-13作为Th2型细胞因子,分别参与B细胞向IgE分泌型浆细胞分化、EOS募集及气道黏液高分分泌等过程;TNF-α作为多效促炎因子,可进一步放大炎症级联反应,最终加重气道损伤^[23]。本研究通过OVA双重致敏联合雾化激发的方式构建BA大鼠模型后

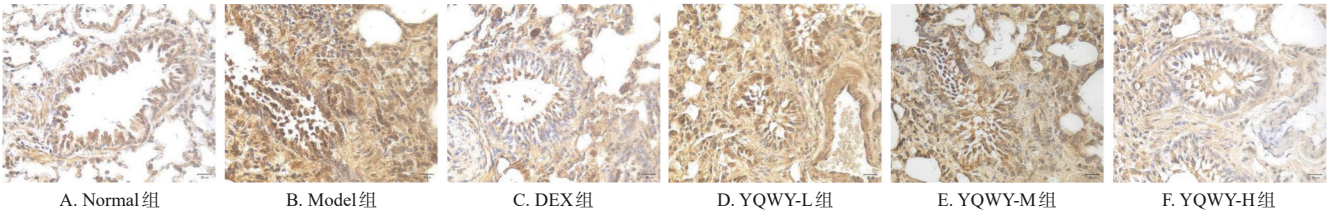


图4 各组大鼠肺组织中TLR4蛋白表达的免疫组化图(标尺:20 μm)

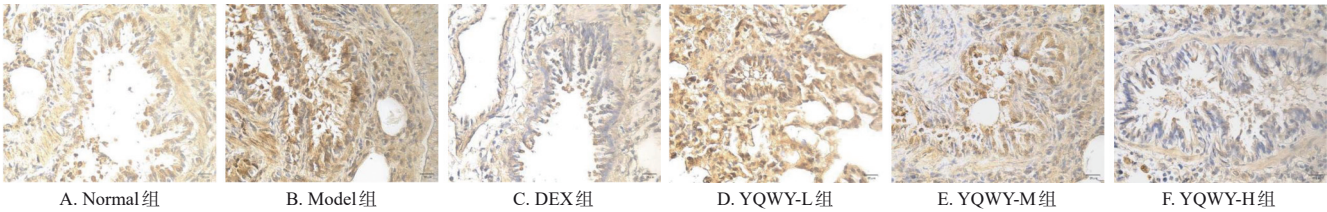


图5 各组大鼠肺组织中NF-κB p65蛋白表达的免疫组化图(标尺:20 μm)

表5 各组大鼠肺组织中通路相关蛋白表达情况比较
($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	免疫组化实验		Western blot实验			
	TLR4	NF- κ B p65	TLR4/GAPDH	MyD88/GAPDH	NF- κ B p65/GAPDH	p-NF- κ B p65/GAPDH
Normal组	0.14 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01	0.20 $\pm$ 0.02	0.23 $\pm$ 0.01	0.38 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.01
Model组	0.37 $\pm$ 0.02 ^a	0.31 $\pm$ 0.02 ^a	0.64 $\pm$ 0.03 ^a	0.61 $\pm$ 0.04 ^a	0.71 $\pm$ 0.06 ^a	0.54 $\pm$ 0.02 ^a
DEX组	0.15 $\pm$ 0.02 ^b	0.11 $\pm$ 0.01 ^b	0.23 $\pm$ 0.02 ^b	0.28 $\pm$ 0.02 ^b	0.43 $\pm$ 0.03 ^b	0.18 $\pm$ 0.01 ^b
YQWY-L组	0.28 $\pm$ 0.03 ^c	0.22 $\pm$ 0.06 ^c	0.54 $\pm$ 0.01 ^b	0.54 $\pm$ 0.04	0.61 $\pm$ 0.06	0.39 $\pm$ 0.02 ^b
YQWY-M组	0.24 $\pm$ 0.04 ^c	0.20 $\pm$ 0.03 ^b	0.44 $\pm$ 0.04 ^b	0.46 $\pm$ 0.02 ^b	0.57 $\pm$ 0.03 ^c	0.28 $\pm$ 0.01 ^b
YQWY-H组	0.18 $\pm$ 0.03 ^b	0.12 $\pm$ 0.01 ^b	0.31 $\pm$ 0.02 ^b	0.34 $\pm$ 0.01 ^b	0.46 $\pm$ 0.04 ^b	0.21 $\pm$ 0.01 ^b

a: 与Normal组相比, $P<0.01$; b: 与Model组相比, $P<0.01$; c: 与Model组相比, $P<0.05$ 。

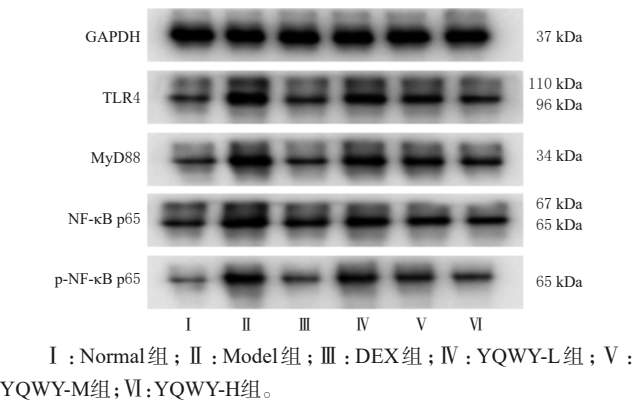


图6 各组大鼠肺组织中通路相关蛋白表达的电泳图

发现,Model组大鼠哮喘体征评分较Normal组显著升高,提示模型大鼠已出现较为典型的哮喘样表现;与此同时,Model组大鼠BALF中WBC、EOS、NEU、LYM等炎症细胞数量均较Normal组显著增加,血清IgE及BALF中IL-4、IL-5、IL-13、TNF- α 水平亦较Normal组显著升高,提示模型大鼠存在明显的气道炎症和免疫反应激活。经不同剂量的YQWY干预后,各剂量组大鼠行为学表现明显改善,哮喘体征评分(YQWY-L组除外)、血清中IgE水平、BALF中炎症因子水平(YQWY-M组IL-5除外)和炎症细胞数量(YQWY-L组MONO、BASO除外)均整体下降,表明该方对BA大鼠相关炎症反应具有明确的抑制作用。

除炎症反应外,以气道上皮损伤、黏液腺及杯状细胞增生、基底膜下胶原异常沉积、平滑肌增厚及细胞外基质重构等为主要表现的气道重塑同样是BA慢性进展的重要病理基础^[24]。研究指出,气道重塑并非BA的单纯晚期改变,而是与炎症过程并行发生;其可参与固定性气流受限的形成,且是导致BA难以治愈、影响患者长期预后的关键因素之一^[24]。由于控制炎症无法完全逆转气道结构损伤,因此兼顾炎症控制和气道重塑改善的干预措施更具临床意义。本研究病理学观察结果显示,Model组大鼠肺组织可见明显的炎症细胞浸润、肺泡壁增厚、胶原纤维异常沉积及杯状细胞增生等病理改变,提示该组大鼠不仅存在活动性炎症,而且伴有一定程度的气道结构重塑。经不同剂量YQWY干预后,各药物

组大鼠肺组织炎症浸润有所减轻,胶原沉积有所减少,杯状细胞增生和黏液分泌亢进亦有改善,说明该方除能抑制急性炎症外,还可改善BA相关肺组织损伤。结合前述炎症细胞和炎症因子的变化,可认为YQWY对BA大鼠的干预具有“减轻炎症反应-缓解组织损伤-抑制重塑进展”的连续性特征。本课题组既往研究亦表明,YQWY可改善BA大鼠肺组织炎症状态,并对肠道菌群失衡、TGF- β_1 /Smad3信号通路相关气道重塑过程具有调节作用^[12-15],与本研究结果具有一定的一致性。

TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路是连接先天免疫识别、炎症放大及下游组织损伤的重要枢纽:TLR4作为模式识别受体,可识别多种外源或内源性危险信号,其激活后可通过MyD88等蛋白来启动级联反应,进一步促使NF- κ B活化及入核,诱导多种炎症介质的转录及表达^[5]。既往研究认为,该通路在过敏性气道炎症、黏液高分泌和气道重塑中均具有重要作用,其异常激活与哮喘持续性炎症的发生密切相关,而抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路则有助于减轻哮喘的病理改变^[23]。本研究结果显示,Model组大鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA及TLR4、MyD88、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65蛋白的表达均显著上调,免疫组化实验亦提示TLR4、NF- κ B p65蛋白的表达明显增加,说明在BA状态下,TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路处于活化状态。经不同剂量YQWY干预后,上述mRNA和蛋白的表达均有不同程度下调,其中中、高剂量的干预效果更为明显。这一结果提示,YQWY改善BA大鼠气道炎症及重塑的作用可能与抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路过度激活有关。

中医理论认为,BA的反复发作、迁延难愈与“本虚标实”关系密切。YQWY以益气固表、温阳调营为基本治法,既重视肺脾肾亏虚这一内在基础,也兼顾卫表不固、外邪引动所致的反复发作特点。既往研究显示,YQWY可通过IL-25/NF- κ B、TGF- β_1 /Smad3信号通路及免疫细胞失衡等途径来改善BA相关病理过程^[12]。这提示该方的作用并非局限于单一靶点,而可能是对炎症、免疫和组织重塑的综合调节。本研究从TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路角度出发,进一步补充了YQWY改善BA的实验依据,也在一定程度上为阐释“益气温阳护卫”治法的现代生物学内涵提供了支持。

本研究存在如下不足:(1)本研究虽观察到YQWY对大鼠TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达的影响,但并未设置通路特异性抑制剂、激动剂或基因干预组,因而对关键靶点的验证尚不充分。(2)本研究主要从炎症因子、病理学特征和通路蛋白表达层面进行分析,并未进一步检测与气道重塑直接相关的下游效应分子(如TGF- β_1 、基质金属蛋白酶9及黏液分泌相关分子等),故对结构重塑的机制解释尚有待深化。(3)作为中药复方研究,本研究对提取物代表性成分和批次一致性

的质量控制尚待进一步加强。后续本课题组将结合指纹图谱、关键成分定量分析及通路干预实验,进一步完善YQWY改善BA的药效物质基础和作用机制证据链。

综上所述,YQWY能够改善BA大鼠的哮喘样表现,减少BALF中炎症细胞数量,降低IgE及Th2型炎症因子水平,并可一定程度地缓解肺组织炎症损伤、胶原纤维异常沉积和杯状细胞增生等病理改变,改善其气道炎症及重塑;上述作用可能与该方抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路异常激活有关。

参考文献

- [1] PORSEBJERG C, MELÉN E, LEHTIMÄKI L, et al. Asthma[J]. *Lancet*, 2023, 401(10379):858-873.
- [2] JAYASOORIYA S M, DEVEREUX G, SORIANO J B, et al. Asthma: epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention and treatment[J]. *Lancet Respir Med*, 2025, 13(8):725-738.
- [3] BANZON T M, PHIPATANAKUL W. Environmental interventions for asthma[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2022, 43(5):720-738.
- [4] MILLER R L, GRAYSON M H, STROTHMAN K. Advances in asthma: new understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(6):1430-1441.
- [5] MA B W, ATHARI S S, MEHRABI NASAB E, et al. PI3K/AKT/mTOR and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling inhibitors attenuate pathological mechanisms of allergic asthma[J]. *Inflammation*, 2021, 44(5):1895-1907.
- [6] YU C Y, WANG D, YANG Z B, et al. Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on the intestinal inflammation via targeting TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):6939.
- [7] GONG R S, LIU X W, ZHAO J. Electroacupuncture-induced activation of GABAergic system alleviates airway inflammation in asthma model by suppressing TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(4):451-460.
- [8] YANG J, ZHANG M X, LUO Y M, et al. Protopine ameliorates OVA-induced asthma through modulating TLR4/MyD88/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126:155410.
- [9] LIU L, ZHOU L, WANG L L, et al. MUC1 attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma by reducing NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through the inhibition of the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):255.
- [10] ZHU H Y, WANG W Y, YANG H, et al. Cyclobenzaprine HCl ameliorates OVA-induced asthma through modulating the TLR4/MyD88/NF- κ B and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 163:115249.
- [11] 朱子童,晏军. 基于“脾为之卫”理论探讨支气管哮喘之病机演变及分期辨证论治[J]. *中国医药导报*, 2025, 22(31):132-135,141.
- [12] 夏阿信,向双娣,苏小璞,等. 基于IL-25/NF- κ B信号通路探讨益气温阳护卫汤对支气管哮喘大鼠气道炎症的改善作用[J]. *中成药*, 2024, 46(2):431-436.
- [13] 余涛,丁明,喻强强,等. 益气温阳护卫汤对哮喘大鼠肺组织炎症及肠道菌群的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4):1924-1928.
- [14] 喻强强,余涛,孙朋,等. 益气温阳护卫汤对哮喘大鼠Th17/Treg细胞及细胞因子的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(10):2344-2348.
- [15] 苏小璞,唐薇,叶超,等. 基于TGF- β /Smad3信号通路探讨益气温阳护卫汤防治支气管哮喘的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(19):98-105.
- [16] 卢美华,欧祥文,林秀娴. 益气温阳护卫法对支气管哮喘大鼠TRPV1神经元敏感性、嗜酸性粒细胞凋亡及Kcap1/Nrf2信号通路的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(23):5823-5829.
- [17] ZHANG Z Y, SHI L, PANG W H, et al. Is a high-fiber diet able to influence ovalbumin-induced allergic airway inflammation in a mouse model[J]. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2016, 7(4):213-222.
- [18] 王艳梅,梁彦昌,甘德堃,等. 青蒿素基于PI3K/Akt信号通路减轻卵清蛋白哮喘大鼠的气道炎症和气道重塑的分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(13):114-119.
- [19] HESSEL E M, VAN OOSTERHOUT A J, VAN ARK I, et al. Development of airway hyperresponsiveness is dependent on interferon-gamma and independent of eosinophil infiltration[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 16(3):325-334.
- [20] 候丹,黄帅阳,吕明圣,等. 哮喘宁颗粒对支气管哮喘大鼠气道炎症反应的调节作用机制[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(3):67-71.
- [21] GOHAL G, MONI S S, ALI BAKKARI M, et al. A review on asthma and allergy: current understanding on molecular perspectives[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(19):5775.
- [22] DOMINGO C, BUSSE W W, HANANIA N A, et al. The direct and indirect role of IgE on airway epithelium in asthma[J]. *Allergy*, 2025, 80(4):919-931.
- [23] HABIB N, PASHA M A, TANG D D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers[J]. *Cells*, 2022, 11(17):2764.
- [24] VARRICCHI G, FERRI S, PEPYS J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma[J]. *Allergy*, 2022, 77(12):3538-3552.

(收稿日期:2025-12-25 修回日期:2026-04-16)

(编辑:张元媛)