

中医药调控氧化应激相关信号通路防治支气管哮喘研究进展

郑旭阳¹, 舒臻辉¹, 李怡², 曲紫玥³, 李伟琳¹, 马可欣¹, 沙俊生¹, 赵丽敏^{2,3,4*}

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000; 2. 郑州大学人民医院, 郑州 450003;
3. 河南大学人民医院, 郑州 450003; 4. 河南省人民医院, 郑州 450003)

[摘要] 支气管哮喘(简称哮喘)是一种临床常见的呼吸系统疾病,以气道出现慢性炎症反应为主要特征,发病机制繁杂,治疗周期漫长,缠绵难愈,且无特效药。氧化应激是哮喘发病机制研究中的新热点,也是其治疗的潜在关键靶标。生理状况下,体内氧化与抗氧化系统处于动态平衡,两者相互拮抗共同维持机体正常生命活动。哮喘发病阶段,活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)等氧化产物过量产生,超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)等抗氧化剂含量降低,氧化程度超出氧化物的清除,使氧化应激水平大幅提高。另外,ROS的过量生成,会激活氧化应激相关信号通路,产生促炎因子,加剧炎症反应。从而导致哮喘患者肺部和气道组织损伤。近年来,中医药在哮喘治疗中的优势得到国内外专家学者的关注,尤其在调节氧化还原平衡缓解哮喘患者氧化应激、减少炎症反应等方面已取得显著成效。中医药一方面通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核转录因子- κ B(NF- κ B)相关信号通路,从源头上降低氧化产物和促炎因子的含量;另一方面通过激活核因子E₂相关因子2(Nrf2)相关信号通路,上调抗氧化酶的水平,增强抗氧化系统以中和过量堆积的氧化产物。因此,以中医药调节氧化平衡状态作为诊疗思路,可能是未来防治哮喘的新手段、新方向。该文章对氧化应激相关通路参与哮喘发病机制进行系统阐述,同时对中药提取物、中药复方调控氧化应激相关通路治疗哮喘的最新研究进行梳理,以为中医药防治哮喘临床和基础研究的开展提供更充分、更坚实、更科学的理论依据。

[关键词] 支气管哮喘; 氧化应激; 中医药; 活性氧(ROS); 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK); 核转录因子- κ B(NF- κ B); 核因子E₂相关因子2(Nrf2)

[中图分类号] R284; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)18-0260-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231818

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231227.1525.001>

[网络出版日期] 2023-12-28 11:08:31

Traditional Chinese Medicine Regulates Oxidative Stress-related Signaling Pathways to Prevent and Treat Bronchial Asthma: A Review

ZHENG Xuyang¹, SHU Zhenhui¹, LI Yi², QU Ziyue³, LI Weilin¹,
MA Kexin¹, SHA Junsheng¹, ZHAO Limin^{2,3,4*}

1. The First Clinical Medical School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;
2. People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China;
3. People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China;
4. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] Bronchial asthma (asthma for short) is a common clinical respiratory disease mainly characterized by chronic airway inflammation, with complicated pathogenesis and a long treatment cycle. It is lingering and difficult to be cured, and lack specific drugs. Oxidative stress is a new focus in the research on the

[收稿日期] 2023-08-05

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U2004120);河南省中医药科学研究专项(20-21ZY1068)

[第一作者] 郑旭阳,在读硕士,从事呼吸系统疾病临床与基础研究,E-mail:1318198774@qq.com

[通信作者] *赵丽敏,博士,主任医师,博士生导师,从事呼吸系统疾病临床与基础研究,E-mail:zlm9898@126.com

pathogenesis of asthma and a potential key target for the treatment. Under physiological conditions, the oxidative and antioxidative systems in the body are in a dynamic balance, and the two antagonize each other to maintain normal life activities. In the case of asthma attack, oxidation products such as reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), and nitric oxide (NO) are produced excessively, while the content of antioxidants such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione (GSH) is reduced. As a result, the oxidation exceeds the removal of oxidation products, which aggravates oxidative stress. In addition, the overproduction of ROS activates oxidative stress-related signaling pathways to produce pro-inflammatory factors, exacerbating inflammation, which leads to lung and airway tissue damage. In recent years, traditional Chinese medicine has garnering increasing attention because of the unique advantages in the treatment of asthma, especially in regulating redox balance, alleviating oxidative stress in asthma patients, and reducing inflammation. On the one hand, by inhibiting the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and transcription factor (NF)- κ B signaling pathways, traditional Chinese medicine can reduce the content of oxidation products and pro-inflammatory factors from the source. On the other hand, by activating the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway, traditional Chinese medicine can elevate the levels of antioxidant enzymes and enhance the antioxidant system to neutralize the excessive accumulation of oxidation products. Therefore, the adjustment of redox balance state by traditional Chinese medicine may be a new means and a new direction for the prevention and treatment of asthma in the future. This paper summarizes the oxidative stress-related pathways in the pathogenesis of asthma and reviews the latest research progress in the regulation of oxidative stress-related pathways by Chinese medicine extracts and prescriptions in the treatment of asthma, with a view to providing a fuller, more solid, and more scientific theoretical basis for the clinical and basic research on the prevention and treatment of asthma by traditional Chinese medicine.

[Keywords] bronchial asthma; oxidative stress; traditional Chinese medicine; reactive oxygen species (ROS); mitogen-activated protein kinase (MAPK); nuclear transcription factors (NF)- κ B; nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)

哮喘是由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病,临床表现为反复发作的喘息、气急、或不伴胸闷或咳嗽等症状,且具有病程较长,症状反复,迁延难愈等特点^[1]。近年来,其患病率在全球范围内有逐年攀升的趋势。据统计,我国20岁及以上人群的哮喘患病率为4.2%,患病人数已达4 570万^[2]。该病给患者造成了繁重的经济负担,已成为我国目前亟待解决的医疗问题。哮喘的临床治疗方案以祛痰止咳、解痉平喘及抗感染等西医疗法为主,常用的药物有糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、白三烯调节剂、茶碱、和生物靶向药物等,虽起效快疗效确切,但长期应用存在不良反应多、耐药性高、免疫疗法昂贵等弊端,且易发展为难治性哮喘^[3]。越来越多研究表明,氧化应激已成为哮喘发病机制新的研究热点。中医药有着不良反应少、耐药性低、价格低廉等诸多优点,特别是在调节机体氧化-抗氧化失衡方面具有显著优势。众多研究证实,中医药可通过调控氧化应激相关信号通路靶点,抑制氧化应激进程,有效降低炎症因子的表达水平,缓

解肺组织损害,从而对哮喘起到治疗作用,这为哮喘的防治提供了新理念、新方向。本文以中药提取物、中药复方调控氧化应激相关信号通路防治哮喘的实际疗效与作用机制为主线,综述其近五年的最新进展,以期为广大医者提供思路与借鉴。

1 氧化应激与支气管哮喘

1.1 氧化应激概述 氧化应激是指机体活性氧(ROS)等氧化剂产生过量与抗氧化防御系统受损的一种氧化还原失衡状态^[4-5]。生理状态下,适量的ROS在调节细胞增殖、生长因子信号传导、免疫反应、分化和自噬等细胞正常生命活动中起着重要的作用。病理状态下,过高的ROS通量会导致细胞内蛋白质、脂质和核酸等大分子的氧化损伤,使细胞和分子功能丧失,从而贯穿许多疾病的始终^[6]。与此同时,机体为了清除堆积的ROS,减轻抗氧化防御系统负荷,会产生抗氧化酶和非酶制剂,例如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、过氧化物酶和硫氧还蛋白等,可拮抗ROS并形成抗氧化网络,共同恢复机体氧化还原系统

平衡^[7]。

1.2 氧化应激参与哮喘病程 哮喘主要特征是与炎症反应相关的肺部和全身氧化应激^[5]。当宿主暴露于空气过敏原、香烟烟雾或污染物等环境因素时,患者气道中炎症细胞和上皮细胞等会持续激活并产生大量 ROS,导致肺部出现高水平的氧化应激,氧化应激水平的增加会促使黏液过度分泌并改变毛细血管内皮,从而可能导致 ROS 渗漏进入体循环^[8]。ROS 保留强氧化能力,过量的 ROS 会导致氧化应激标志物丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)的过表达,同时降低 GSH、SOD、CAT 等抗氧化剂的活性,共同促使细胞内氧化还原稳态的破坏及靶向大分子的过氧化损伤^[7]。另一方面,ROS 还参与调节细胞内多种信号通路转导,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径、核转录因子(NF)- κ B 等途径,从而激活气道中的炎症和免疫机制,加剧哮喘病理进程^[9]。

1.3 氧化应激相关信号通路介导哮喘

1.3.1 MAPK 信号通路 MAPK 几乎存在于所有真核生物中,并介导多种细胞生物学反应^[10]。哺乳动物中经典的 MAPK 通路主要包括胞外调节蛋白激酶(ERK)/MAPK、p38 MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/MAPK 3 种信号转导途径。当存在生长因子和细胞因子等细胞外信号,以及氧化和 DNA 损伤等细胞内信号时,会触发相应的 MAPK 通路,并相继激活由 3 种激酶组成的信号级联系统,丝裂原激活蛋白激酶激酶(MAPKKK)、丝裂原激活蛋白激酶激酶(MAPKK)和 MAPK,从而引发蛋白质磷酸化激活表达上调,细胞增殖、迁移、分化、存活或凋亡^[11]。MAPK 信号通路与氧化应激及哮喘进展之间存在密切的联系。ROS 可以作为细胞内信号转导的第二信使,在调控 MAPK 信号通路参与哮喘发病中发挥关键作用。多种致病因素所诱导的肺部炎症和气道重塑反应,是由 MAPK 家族协调和扩增的^[12]。各种化学物质对 ROS 产生的抑制已被证明可以减少人气道平滑肌细胞(ASMC)中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的 MAPK 磷酸化^[13]。据报道,MAPK 信号的传导涉及各种促炎细胞因子如嗜酸粒细胞趋化蛋白-1(Eotaxin-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和白细胞介素(IL)-8 及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)的转录,其有助于导致气道炎症恶化^[14]。而活性抗氧化剂咖啡酸苯乙酯可通过降低由 ROS 过表达所引起的蛋白激酶 B(Akt)和 MAPK 的磷酸化,下调 Eotaxin-1、MCP-1、IL-8 和 ICAM-1 分泌,从而缓解

慢性哮喘中的气道炎症和重塑^[15]。MAPK 与氧化应激已经成为哮喘治疗的合适靶点,具有巨大的潜力。

1.3.2 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 属于核转录因子蛋白家族,是慢性炎症、氧化应激、自身免疫等病理生理机制的关键节点和治疗靶标^[16]。NF- κ B 蛋白通常会由 p65 和 p50 形成同源/异源二聚体,在胞质中与核转录因子- κ B 抑制蛋白(I κ B)结合形成三聚体而处于失活状态。当外界因素致使核因子 κ B 抑制蛋白激酶(IKK β)激活后,会诱导抑制性 I κ B 蛋白 I κ B α 的磷酸化与降解,从而使 NF- κ B 二聚体易位至细胞核并驱动靶基因的转录。经典的 NF- κ B 被激活后以响应对涉及炎症、免疫反应、细胞增殖、分化和存活的各种外部刺激影响^[17]。

ROS 可以通过介导 NF- κ B 通路活化参与哮喘发病。有研究表明,蛋白激酶 CK2 α 可直接磷酸化 I κ B α ,进而促进 I κ B 的降解,从而促进 NF- κ B 靶基因的转录。哮喘小鼠模型中,ROS 可以通过激活 CK2 α 磷酸化和蛋白表达,促使气道上皮细胞中 NF- κ B 活化^[18]。另外,ROS 清除剂(NAC)能通过抑制 I κ B α 降解,下调 ROS 依赖的 NF- κ B 通路的表达,从而缓解气道上皮细胞中 IL-17A 的表达^[19]。据报道,消除 ROS 可通过负向调节 NF- κ B 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)炎性体激活并减轻哮喘小鼠肺部炎症损伤^[20]。表明有效抑制氧化应激介导的 NF- κ B 信号通路的转导是防治哮喘的重要手段。

1.3.3 核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)相关信号通路

Nrf2 作为抗氧化防御系统中的关键调节因子,可以协调多种细胞保护因子抑制氧化应激,并且能通过介导相关抗氧化通路[Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)/Nrf2、Nrf2/血红素加氧酶-1(HO-1)等],调节参与解毒和消除氧化应激的抗氧化酶^[21]。正常条件下,Nrf2 与 Keap1 螯合形成复合物,存在于细胞质中。应激条件下,Nrf2 和 Keap1 复合物被降解,Nrf2 在细胞质中积累并转运到细胞核,与抗氧化反应元件(ARE)结合后,启动抗氧化酶的转录,如 SOD、CAT 等^[22]。HO-1 是 Nrf2 的靶标之一,能通过降解血红素和生成一氧化碳(CO)、胆绿素/胆红素和释放游离铁的能力,来降低 ROS 的总体产生^[23]。上述机制相互协调并构成抗氧化防御网络,从而保护机体免受氧化应激损伤。

Nrf2 相关通路对多种与炎症或氧化应激增加相关的疾病均有改善作用。研究表明,在哮喘恶化

小鼠模型中, Nrf2 激活剂 RTA-408 可通过下调 ROS、MDA 含量, 上调 GSH 的含量, 降低 IL-17A、IL-4、干扰素- γ (IFN- γ)、MCP-1 的浓度, 从而缓解小鼠气道炎症和氧化应激^[24]。依达拉奉(Eda)是一种自由基清除剂, 可通过激活 Keap1/Nrf2 通路, 抑制 IL-6、IL-13、IFN- γ 和 TNF- α 等炎症因子释放, 下调 ROS 和 MDA 的水平, 上调抗氧化酶 SOD 的水平, 从而有效缓解哮喘小鼠肺部炎症和氧化应激^[25]。天然生物碱 Anatabine 可通过激活哮喘大鼠 Nrf2/HO-1 通路, 下调 MDA 水平, 上调总抗氧化能力(T-AOC)、CAT 和 SOD 水平, 同时抑制 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 和 IL-13 炎症因子水平, 从而发挥抗炎、抗氧化应激作用^[26]。

2 中医药调控氧化应激相关信号通路防治哮喘

2.1 中医药在哮喘防治中的潜力

哮喘在中医学属于“哮病”“喘证”的范畴^[27]。传统中医认为哮病的发生为痰伏于肺, 因外邪侵袭、饮食不当、情志刺激、体虚劳倦等诱因引动伏痰而发, 以致痰壅气道, 肺气宣降功能失常^[28]。历代医家在认为哮喘以宿邪内伏, 外因诱发, 而致肺气上逆、肺失宣降为主要病机。也存在以外邪犯肺之表, 肺失宣发为主; 以内邪阻肺之里, 肺失肃降为主; 以伏邪壅塞气道为主; 以肝、脾、肾虚致肾不纳气为主; 内外合邪、表里不和为主的关键病机^[29]。本病涉及肺、脾、肾三脏, 属正虚邪实之证, 故补益肺脾肾、祛风化痰应贯穿治疗始终。在治疗时急则治其标, 以止咳平喘兼固本活血, 待症状缓解之后以调肺、脾、肾为本, 应补益脾肺、温肾纳气、化痰活血, 以达到治标又治本的目的。近年来, 各医家辨证论治逐渐形成特色的中医药治疗哮喘方案, 同时已开发出一批抗氧化、抗炎作用明确的单味中药、中药提取物、中药复方等。目前, 多项临床病例和动物模型研究中均已证实, 中医药能够通过调控氧化应激相关通路发挥抗炎和抗氧化作用, 对于哮喘的诊疗具有巨大的潜力。中医药一方面“损其偏盛”, 下调氧化应激通路相关分子表达, 抑制体内过量的 ROS、MDA、NO 等氧化剂产生, 及时清除过氧化物对肺组织的持续性损害; 另一方面“补其偏衰”, 提高体内 SOD、GSH、CAT 等抗氧化酶活性与含量, 中和冗余的过氧化物, 加强保护肺组织的抗氧化屏障, 从而恢复机体氧化与抗氧化动态平衡, 有效延缓哮喘进展。

2.2 提取物调控氧化应激相关通路抗哮喘进展

2.2.1 中药提取物与 MAPK 信号通路

中药提取物具备成分明确, 有效成分含量更高等诸多优势,

在某种程度上可以作为中药替代品, 是新一代药物创新与发展的方向。越来越多研究表明, 中药提取物可通过多靶点、多途径、多机制发挥抗炎、抗氧化应激作用防治哮喘。白头翁皂苷 B₄ 是中药白头翁的主要活性成分, 已被证实具有抗炎、抗氧化应激等药理作用^[30]。有研究显示, 白头翁作用于慢性哮喘大鼠, 显著改善了慢性哮喘大鼠肺组织损伤, 同时上调肺组织中 SOD 含量, 降低 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平, 表明白头翁皂苷 B₄ 可能通过抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/p38 MAPK 信号通路, 减轻肺组织炎症和氧化应激反应, 从而缓解慢性哮喘病情^[31]。银杏内酯 A 是从银杏叶中分离而来的中药成分, 在多种疾病模型中显示了良好的抗炎、抗氧化作用。王蓓蓓等^[32]研究发现银杏内酯 A 可通过抑制 p38 MAPK 通路, 上调 SOD 水平, 发挥抗炎和抗氧化作用以缓解中性粒细胞性哮喘小鼠病情进展。中药虎杖性味苦寒, 归肝胆肺经, 具有镇咳、平喘作用, 虎杖苷是虎杖的主要化学成分。赵雨喆等^[33]研究表明, 虎杖苷可降低哮喘小鼠 ROS、MDA 的表达水平, 提高 SOD、CAT 等抗氧化酶的水平, 并且下调小鼠肺组织中 p38 MAPK 的磷酸化, 上调 Nrf2、HO-1 mRNA 及蛋白的水平, 并促进 Nrf2 的核转移, 提示虎杖苷可通过激活 p38 MAPK/Nrf2/HO-1 信号通路, 发挥抗氧化损伤作用, 改善了哮喘小鼠的气道炎症与氧化应激。玉米黄质是一种在常见中药黄连、金银花、茯苓、菊花和桑叶中大量存在的叶黄素, 具有抗肿瘤、抗炎和抗氧化活性^[34]。JIN 等^[35]研究表明, 玉米黄质可通过阻断 p38 MAPK/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路, 上调 SOD、GST、GSH 浓度, 下调 MDA 浓度, 抑制 IL-4、IL-5、IL-13 和嗜酸粒细胞趋化因子(Eotaxin)等促炎因子水平, 从而缓解哮喘模型小鼠炎症和氧化应激。姜黄素是一种在中草药植物姜黄中发现的天然产物, 据报道, 鼻内姜黄素可通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路, 下调 ROS、NO、TNF- α 水平, 从而缓解慢性哮喘小鼠模型炎症与氧化应激^[36]。金圣草黄素是一种存在于多种膳食和草药中的黄酮类化合物, 在抗肿瘤、抗氧化损伤和抗炎免疫调节等多个领域显示出良好的新药候选化合物开发潜力^[37]。MO 等^[38]研究发现, 金圣草黄素可通过下调 MDA 和 IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-13 等炎症因子水平, 上调 SOD、GST 和 GSH 水平, 从而缓解哮喘小鼠炎症和氧化应激, 其机制可能与抑制 NF- κ B/HIF-1 α 和 p38 MAPK/信号传导转录激活因子 1(STAT1)通路有关。芍药内

酯苷是芍药、牡丹皮等中药的有效活性成分。据报道,芍药内酯苷可通过抑制哮喘小鼠肺部的 MAPK/NF- κ B 信号通路,下调 MDA 含量,上调 SOD 活性,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平,来缓解哮喘小鼠的肺部炎症与氧化应激^[39]。

2.2.2 中药提取物与 NF- κ B 信号通路 紫菀酮是一种从中药紫菀中提取的具有抗炎作用的主要活性化合物。艾奎等^[40]研究发现,紫菀酮可通过抑制 NF- κ B 信号通路,上调哮喘幼鼠肺组织中的 SOD 水平,下调 MDA、NO 和 ROS 的含量,从而发挥抗炎、抗氧化应激,修复肺组织的治疗作用。紫云英苷是一种具有生物活性的黄酮类化合物,可从多种药用植物中提取,药理研究表明其具有抗炎、抗氧化应激等作用^[41]。马小斐等^[42]通过紫云英苷处理哮喘模型小鼠发现,紫云英苷可通过抑制 NADPH 氧化酶 2(NOX2)/ROS/NF- κ B 通路相关分子表达,上调哮喘小鼠肺组织 SOD 活性,降低 IL-4、IL-5、IL-13、ROS 和 MDA 的水平,从而抑制肺部氧化应激反应,减轻哮喘气道炎症。随后该课题组进一步研究发现,紫云英苷可以通过抑制氧化应激和 NLRP3 炎性小体活化来缓解哮喘模型小鼠的气道炎症,提示紫云英苷的治疗作用可能与 NOX2/ROS/硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)/NLRP3 通路有关^[43]。另外,刘小娟等^[44]用衢枳壳总黄酮处理呼吸道合胞病毒感染的哮喘小鼠,结果发现,衢枳壳总黄酮可以通过抑制 NF- κ B 通路的激活,上调肺组织 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平,下调 MDA 水平,同时抑制 IL-4、IL-5、IL-13 等炎症因子的表达,从而改善小鼠机体的炎症与氧化应激损伤,对肺组织发挥保护作用。和厚朴酚是从传统中药厚朴中提取纯化的主要有效治疗成分,现被证明具有抗氧化、抗炎、抗细菌和抗肿瘤等药理作用^[45]。秦超等^[46]研究显示,和厚朴酚能够有效上调哮喘小鼠肺组织 SOD、GSH-Px 活性,下调 MDA 水平,还显著抑制 IL-4、IL-6、IL-17 等炎症因子水平,表明和厚朴酚可通过抑制 JNK 和 NF- κ B 通路的活化,改善机体抗炎与抗氧化应激能力,从而恢复受损肺组织正常生理功能。梓醇是中药熟地黄根的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化等多种药理学活性^[47]。刘嘉研等^[48]研究发现,梓醇可通过抑制单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/ROS/NF- κ B 通路相关分子表达,上调哮喘小鼠肺组织中 SOD 活性,下调 ROS 水平和 MDA 含量,同时抑制哮喘小鼠 IL-4、IL-5 和 IL-13 等炎症因子的释放,从而发挥抗炎、抗氧化应激作用。紫丁

香苷是一种苯丙糖苷,是从刺五加、茉莉、金合欢和刺五加等中草药中提取的化合物。据报道,紫丁香苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路,下调 MDA、NO 和髓过氧化物酶(MPO)水平,上调 SOD 和 GSH 水平,降低 IL-4、IL-5、IL-13 和 IFN- γ 的水平,来改善哮喘小鼠炎症和氧化应激^[49]。紫苏醇是一种草本单萜,是从中药紫苏叶中提取的主要活性成分。研究表明,紫苏醇可通过抑制哮喘大鼠 NF- κ B 通路的活化,下调 ROS、MDA、NO 水平来抑制氧化系统,上调 SOD、GSH-Px 和总抗氧化能力(TAC)来增强抗氧化系统,并且降低 TNF- α 、IL-6、IL-17 等炎症因子水平,从而缓解炎症与氧化应激,保护受损的肺组织。

2.2.3 中药提取物与 Nrf2 相关信号通路 苦杏仁苷提取自中药苦杏仁,据报道,其具有抗纤维化、调节免疫、和预防炎症等作用^[50-51]。钟昌会等^[52]研究发现,苦杏仁苷可通过激活哮喘大鼠肺组织 Keap-1/Nrf2 信号通路,同时上调下游 CAT、SOD 和 GSH 的表达水平,提高机体抗氧化能力以缓解哮喘病情进展。高珊珊等^[53]研究发现,别克参多糖可通过激活哮喘小鼠肺组织 Nrf2/HO-1 通路,上调 SOD 活性,下调 MDA 的水平,从而增强小鼠机体的抗氧化能力。金雀异黄酮为大豆中一种主要异黄酮,已被证实具有显著的抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗异常增殖等药理作用^[54-55]。楚荷莹等^[56]研究显示,金雀异黄酮可通过激活幼龄哮喘大鼠 Nrf2/HO-1 抗氧化通路,上调肺组织 SOD、GSH 水平,下调 MDA、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量及 TGF- β 水平,表明金雀异黄酮可抑制炎症与氧化应激反应,缓解气道重塑,从而改善哮喘病情。川芎嗪是从中药川芎中提取的化学单体,现代药理学研究表明,其具有抗血小板凝聚、抗氧化应激、扩张细小动脉和提高心脑血管器官血流量等生物活性^[57]。徐畅等^[58]研究显示,川芎嗪能够有效上调 SOD、CAT、IFN- γ 的水平,下调 MDA 表达水平,还显著降低 IL-4、IL-5、IL-13 的含量,提示川芎嗪可以改善哮喘小鼠气道炎症反应和氧化应激,其机制可能与 AMPK/NF- κ B 和 Nrf-2/HO-1 信号通路有关。淫羊藿苷是传统补益中药材淫羊藿的主要活性成分,其有抗肿瘤、抗炎、提高免疫力等多种药理作用^[59]。刘建秋等^[60]建立慢性哮喘大鼠模型,发现淫羊藿苷可通过激活 Nrf-2/HO-1 通路,上调肺组织中 SOD 的表达,下调 ROS 的表达,来调控慢性哮喘大鼠氧化应激水平。王雪慧等^[61]研究发现,淫羊藿苷可下调哮喘大鼠肺组织 ROS 的水平,上调

Nrf2/ARE 信号通路下游醌 NADH 脱氢酶 1 (NQO1)、谷胱甘肽还原酶(GR)因子的表达,从而缓解哮喘氧化应激,进一步完善了淫羊藿苷抗哮喘氧化应激的作用机制。林益平等^[62]研究显示,汉防己甲素可下调哮喘大鼠肺组织 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -GCS)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)、半胱氨酸白三烯 1 (CysLT1)、半胱氨酸白三烯受体 1 (CysLTR1)的水平,上调 GSH、GSH/GSSG 水平,表明汉防己甲素对哮喘大鼠肺组织具有保护作用,其机制可能与激活 Nrf2/HO-1 途径,抑制氧化应激有关。黄连素是应用较为广泛的生物碱,可以从黄连、黄柏和三颗针等植物中提取。郑怜玉等^[63]研究表明,黄连素可通过激活新生哮喘大鼠 Keap1/Nrf2 信号通路,上调肺组织 SOD 的活性,下调 MDA、NO 的含量,从而缓解新生大鼠哮喘氧化应激反应,减轻肺组织损伤。人参皂苷 Rg₃ 是从人参中分离出来的,具有抗炎和抗肿瘤活性。HUANG 等^[64]研究显示,使用人参皂苷 Rg₃ 治疗哮喘小鼠,能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,上调肺组织中的 GSH 水平和 SOD 活性,下调 MDA 水平,从而抑制哮喘小鼠肺部氧化应激反应。五味子乙素是从传统中草药五味子中提取的木酚素活性成分。CHEN 等^[65]研究发现,五味子乙素可上调哮喘小鼠肺组织 SOD、CAT 和 GSH-Px 水平,下调 ROS、NO 和 MDA 水平,提示五味子乙素通过抑制 NF- κ B 通路和激活 Nrf2/HO-1 通路来抑制肺部的氧化应激。紫檀芪是从中药材紫檀中分离得到的,具有消肿止血的功效^[66]。XU 等^[67]研究表明,紫檀芪治疗可通过下调哮喘模型小鼠的 MDA 和 IL-4、IL-13、IL-5 水平,上调 SOD、CAT 和 IFN- γ 水平,从而缓解哮喘气道炎症与氧化应激,其潜在机制可能与激活 AMPK/沉默调节蛋白 1 (Sirt1)和 Nrf2/HO-1 信号通路有关。随后又将紫檀芪分别与化合物 C (AMPK 抑制剂)、EX-527 (Sirt1 抑制剂)或 ML385 (Nrf2 抑制剂)结合后处理 16HBE (人支气管上皮样细胞),结果显示 AMPK/Sirt1 共同构成 Nrf2/HO-1 的上游信号通路,进一步揭示了两者通路之间的潜在相互作用。白藜芦醇存在于虎杖、三七、桑白皮、厚朴、射干等中药和葡萄、蓝莓、桑葚、花生等植物中,已被证实具有抗炎、抗氧化、抗微生物、抗肿瘤、神经保护等作用^[68]。LI 等^[69]研究表明,白藜芦醇可通过激活肥胖哮喘大鼠模型中的 Keap-1/Nrf2 信号通路,下调 ROS 水平,上调 CAT、GSH、GSH-Px 和总超氧化物歧化酶(T-SOD)水平,从而增强抗氧化防御系统来缓解哮喘氧化应

激。异荭草素是一种存在于决明子、集花龙胆、黄荆等药用植物的天然黄酮类有效成分,具有镇痛、抗炎、抗癌等生物活性^[70]。研究表明,异荭草素可通过下调 MDA、NO 和 ROS 水平,上调 SOD 和 GSH-Px 活性,并且降低 IL-4、IL-5、IL-13 水平,从而缓解哮喘小鼠气道炎症与氧化应激,其作用机制可能与激活 Nrf2/HO-1 和抑制 NF- κ B 信号通路有关^[71]。据报道,姜酮可通过激活 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路,下调 MDA 水平,上调 SOD、GSH 和 CAT 水平,还降低 IL-4、IL-5、IL-13 的水平,并增加了 IFN- γ 水平,从而减轻哮喘小鼠炎症和氧化损伤^[72]。芦荟苷是蒽醌类化合物,是芦荟中最有效的成分,其具有抗炎、抗肿瘤等多种药理学特性^[73]。研究表明^[74],芦荟苷可通过下调哮喘小鼠 MDA 含量,上调 SOD、GSH 水平,并且降低 IL-4、IL-5 和 IL-13 的浓度,提示其抗炎和抗氧化机制可能与 Nrf2/HO-1 通路的激活和 TGF- β /信号传导蛋白(Smad2/3)通路的抑制有关。中药提取物调控氧化应激相关通路发挥抗炎抗氧化作用防治哮喘的机制见增强出版附加材料^[31-74]。

2.3 中药复方调控氧化应激相关通路抗哮喘进展

2.3.1 中药复方与 MAPK 信号通路 中药复方依据中医药理论为指导,在辨证论治的前提下,由多味中药加减化裁配伍组成。中药复方具有整体调节、作用广泛、不良反应小等优点。诸多研究证实,其在哮喘的诊治中展现出了重要价值,有广阔的应用前景。蝉龙定喘汤是临床经验方,具有祛风解毒,降气平喘之效。武宁^[75]研究表明,蝉龙定喘汤可上调急性哮喘小鼠肺组织中 SOD 和 CAT 含量,下调 MDA 含量,抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子水平,提示蝉龙定喘汤改善急性哮喘的作用机制可能与调控硫氧还蛋白互作蛋白(Txinp)/硫氧还蛋白(Trx)/MAPK/NF- κ B 信号通路靶点,进而抑制炎症和氧化应激反应有关。朝医麻黄定喘汤出自《东医寿世保元》,具有补肺泻肝、化痰定喘之功。延光海等^[76]研究表明,朝医麻黄定喘汤可通过抑制哮喘模型小鼠 p38 MAPK/Nrf2/HO-1 信号通路,上调 SOD 和 CAT 活性,并且下调 ROS、MDA 含量,发挥抗炎与抗氧化作用,进而达到治疗哮喘的目的。

2.3.2 中药复方与 NF- κ B 信号通路 疏金利肺汤具有疏散风邪、利肺止咳之功效。有研究表明,疏金利肺汤联合西医治疗咳嗽变异性哮喘,可通过抑制患者体内 NF- κ B p65 通路,下调 MDA、乳过氧化物酶(LPO)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平,并降低 IL-5、IL-12 炎症因子水平,从而发挥抗炎、抗氧化

应激、改善肺功能,提高疗效的作用^[77]。阳和平喘颗粒是在《阳和汤》和《平喘汤》组方的基础之上加减,制备而成,具有补肾纳气活血、化痰止咳平喘之功效^[78]。陈燕^[79]通过建立动物和细胞模型发现,阳和平喘颗粒可抑制 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路,降低哮喘大鼠和气管平滑肌细胞中 NO 和 MDA 表达,并上调 SOD 表达,揭示了该方修复肺组织损伤的作用机理。JIE 等^[80]研究表明,枇杷润肺汤可上调肺组织中的 SOD 和 GSH-Px 水平,下调促红细胞生成素(EPO)、NO 和 MDA 水平,并且抑制 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平,提示枇杷润肺汤能有效缓解哮喘小鼠炎症和氧化应激,其抗哮喘机制可能与调节 IL-6/Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)/信号传导转录激活因子 3(STAT3)/IL-17 和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt/NF- κ B 通路有关。张依梦^[81]选取三拗汤和定喘汤为基础方剂,自拟蝉龙汤,具有祛风解痉,化痰平喘之功效。并发现蝉龙汤能通过抑制 NF- κ B 信号通路,下调 IL-1 β 和 MDA 含量,缓解哮喘小鼠炎症和氧化应激反应,减轻肺损伤。

2.3.3 中药复方与 Nrf2 相关信号通路 哮喘宁颗粒以《伤寒论》四逆散、小柴胡汤疏解少阳郁结,配以炙麻黄、葶苈子、前胡、地龙等理肺平气,共奏调肝理肺之功^[82]。候丹等^[83]研究表明,心理应激哮喘大鼠通过哮喘宁颗粒治疗后,血清 IL-4、IL-5、IL-13 含量明显降低,肺组织 SOD、GSH 水平明显升高,MDA 水平明显降低,其作用机制与其上调 Nrf2/HO-1 信号通路相关。健脾补肺化痰方是以参苓白术散主要功效是健脾补肺、止咳化痰。中药复方调控氧化应激相关通路发挥抗炎抗氧化作用防治哮喘的机制总结见增强出版附加材料^[75-84]。

3 总结与展望

氧化应激是由氧化-抗氧化系统中活性氧水平升高伴随抗氧化系统活性降低二者失衡所致。该平衡紊乱下的氧化应激在哮喘病程中则显现为机体内 ROS、MDA、NO 等氧化剂过量产生,伴随 GSH、SOD、CAT 等抗氧化剂含量匮乏;同时该紊乱也能促进炎症介质释放进而加剧炎症反应,导致机体自我修复失灵,最终造成肺和气管组织发生炎症以及氧化应激损伤,病情反复,迁延难愈。中医药秉承“损其偏盛”“补其偏衰”的治疗理念,一方面通过抑制 MAPK、NF- κ B 相关信号通路,下调体内冗余的氧自由基和过氧化物含量;另一方面,激活 Nrf2 相关信号通路,上调体内抗氧化酶的活性与含量,双路并通,共达恢复机体氧化-抗氧化网络动态

平衡之效。以上多研究结果证实,中药提取物及中药复方在治疗哮喘方面干预靶点多、可行性高、不良反应小,可减轻肺组织和气道炎症及氧化应激损伤,有效缓解哮喘症状并减缓病情进展。

中医药在针对炎症和氧化应激相关靶点治疗中应用广泛,极大丰富了慢性气道炎症性疾病的防治手段。就该领域的研究现状来看,仍存在局限性;首先,相比于中药提取物或中药单体而言,中药复方在调节氧化应激治疗哮喘研究相对薄弱,涉及到的信号转导通路多样性不足、且其上下游靶点分子相对单一,应加强中药复方在该领域研究的深度与广度;其次,部分中药提取物涉及多条通路,但各通路之间的关联性与潜在协同或拮抗互作机制仍有待完善,下阶段应适当引入特异性抑制剂或激活剂对通路关键靶点及其调控机制进行更深层次研究;再者,现阶段研究缺少将基础实验、中医理论与临床实践三者紧密关联的病证结合动物模型,故在今后科研层面,应守正创新,积极鼓励中医药特色创新研究;最后,目前在哮喘方面的中医药研究中,研究载体大部分为动物实验,其证据链单一,验证角度缺乏,诸多研究学者应在联合基础实验的基础上,积极开展大样本、多中心、高质量、规范化的临床循证医学研究,循序渐进,以促进中药研究成果向临床应用转化。鉴于此,未来仍需诸位医家充分发挥中医药在防治哮喘中的独特优势,深挖氧化应激及炎症相关的分子作用机制,对现有组方加减化裁或与其他中医药巧妙融汇,开发新型中药制品或适时联合西药,以期积极改善哮喘患者的诊疗质量,进一步传承与发扬传统中医药文化。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12):1023-1048.
- [2] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: A national cross-sectional study [J]. Lancet, 2019, 394(10196):407-418.
- [3] 何权瀛. 支气管哮喘临床诊治:现状与未来[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1):1-4.
- [4] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(9): 689-709.
- [5] MICHAELOUDES C, ABUBAKAR-WAZIRI H,

- LAKHDAR R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma[J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85:101026.
- [6] RECZEK C R, CHANDEL N S. ROS-dependent signal transduction[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33:8-13.
- [7] VASCONCELOS L, FERREIRA S, SILVA M, et al. Uncovering the role of oxidative imbalance in the development and progression of bronchial asthma[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6692110.
- [8] AMMAR M, BAHLOUL N, AMRI O, et al. Oxidative stress in patients with asthma and its relation to uncontrolled asthma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24345.
- [9] ALBANO G D, GAGLIARDO R P, MONTALBANO A M, et al. Overview of the mechanisms of oxidative stress: Impact in inflammation of the airway diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11):2237.
- [10] KCIUK M, GIELECIŃSKA A, BUDZINSKA A, et al. Metastasis and MAPK pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3847.
- [11] YANG M, HUANG C Z. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway and invasion and metastasis of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(41):11673-11679.
- [12] PELAIA C, VATRELLA A, GALLELLI L, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in asthma and COPD: Pathogenic aspects and potential targeted therapies[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:1275-1284.
- [13] LEE I T, LUO S F, LEE C W, et al. Overexpression of HO-1 protects against TNF-alpha-mediated airway inflammation by down-regulation of TNFR1-dependent oxidative stress[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2):519-532.
- [14] MA Y, GE A, ZHU W, et al. Morin attenuates ovalbumin-induced airway inflammation by modulating oxidative stress-responsive MAPK signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:5843672.
- [15] MA Y, ZHANG J X, LIU Y N, et al. Caffeic acid phenethyl ester alleviates asthma by regulating the airway microenvironment via the ROS-responsive MAPK/Akt pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 101:163-175.
- [16] CAPECE D, VERZELLA D, FLATI I, et al. NF- κ B: Blending metabolism, immunity, and inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(9):757-775.
- [17] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):209.
- [18] KIM J M, KIM H K, IM Y N, et al. Fc γ R/ROS/CK2 α is the key inducer of NF- κ B activation in a murine model of asthma [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 175(1/2):16-25.
- [19] WENG C M, LEE M J, HE J R, et al. Diesel exhaust particles up-regulate interleukin-17A expression via ROS/NF- κ B in airway epithelium [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 151:1-8.
- [20] PENG S, GAO J, LIU W, et al. Andrographolide ameliorates OVA-induced lung injury in mice by suppressing ROS-mediated NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49):80262-80274.
- [21] NGO V, DUENNWALD M L. Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12):2345.
- [22] THIRUVENGADAM M, VENKIDASAMY B, SUBRAMANIAN U, et al. Bioactive compounds in oxidative stress-mediated diseases: Targeting the NRF2/ARE signaling pathway and epigenetic regulation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12):1859.
- [23] UDDIN M J, KIM E H, HANNAN M A, et al. Pharmacotherapy against oxidative stress in chronic kidney disease: Promising small molecule natural products targeting Nrf2-HO-1 signaling [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(2):258.
- [24] ZHANG J H, YANG X, CHEN Y P, et al. Nrf2 activator RTA-408 protects against ozone-induced acute asthma exacerbation by suppressing ROS and $\gamma\delta$ T17 cells [J]. *Inflammation*, 2019, 42(5):1843-1856.
- [25] PAN Y, LI W, FENG Y, et al. Edaravone attenuates experimental asthma in mice through induction of HO-1 and the Keap1/Nrf2 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2):1407-1416.
- [26] ABDO W, HAZIRI I, DMERDASH M, et al. Anatabine attenuates ovalbumin-induced asthma via oxidative stress and inflammation mitigation and Nrf2/HO-1 signaling upregulation in rats [J]. *Life Sci*, 2022, 308:120954.
- [27] 刘温丽, 史艳平, 张金虎. 支气管哮喘的中医研究进展 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(6):812-814.
- [28] 任宇哲, 李竹英. 中医药治疗哮喘的作用机制研究进展 [J]. *中医药信息*, 2018, 35(2):128-30.
- [29] 陈聪, 洪静, 刘璐, 等. 支气管哮喘的中医病因、病位、病机探讨 [J]. *河北中医*, 2019, 41(5):775-778, 800.
- [30] 钱柏霖, 尤留超, 张钺, 等. 白头翁皂苷 B₄ 对临床型乳房炎奶牛乳汁体细胞、酶、炎性和抗氧化因子影响

- [J]. 江西农业大学学报, 2021, 43(4): 873-880.
- [31] 李哈, 赵伟, 龚新记, 等. 白头翁皂苷 B₄ 对慢性哮喘大鼠肺组织氧化应激水平及 TGF- β_1 /p38 MAPK 信号通路的影响[J]. 职业与健康, 2022, 38(21): 2899-2904.
- [32] 王蓓蓓, 徐芳, 王爱利. 银杏内酯 A 通过 p38 MAPK 通路减轻中性粒细胞性哮喘小鼠气道炎症[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(1): 45-50.
- [33] 赵雨喆, 姜京植, 叶晶, 等. 虎杖苷通过 p38 MAPK/Nrf2/HO-1 通路减轻小鼠哮喘模型气道炎症[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 851-856.
- [34] EL-AKABAWY G, EL-SHERIF N M. Zeaxanthin exerts protective effects on acetic acid-induced colitis in rats via modulation of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 841-851.
- [35] JIN X, JIN W, LI G, et al. Zeaxanthin attenuates OVA-induced allergic asthma in mice by regulating the p38 MAPK/ β -catenin signaling pathway [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2022, 50(5): 75-83.
- [36] CHAUHAN P S, SINGH D K, DASH D, et al. Intranasal curcumin regulates chronic asthma in mice by modulating NF- κ B activation and MAPK signaling [J]. Phytomedicine, 2018, 51: 29-38.
- [37] 邓颖, 白殊同. 金圣草黄素相关药理作用机制的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(10): 1155-1162.
- [38] MO S, DENG H, XIE Y, et al. Chryseriol attenuates the progression of OVA-induced asthma in mice through NF- κ B/HIF-1 α and MAPK/STAT1 pathways [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2023, 51(1): 146-153.
- [39] CAI Z, LIU J, BIAN H, et al. Albiflorin alleviates ovalbumin (OVA)-induced pulmonary inflammation in asthmatic mice[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(12): 7300-7309.
- [40] 艾奎, 李楨. 紫菀酮对卵清蛋白诱导哮喘幼鼠的 NF- κ B 通路及氧化应激水平的影响[J]. 现代免疫学, 2023, 43(3): 226-232.
- [41] LIU L, WANG D, QIN Y, et al. Astragaloside promotes osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells and bone formation *in vivo* [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 228.
- [42] 马小斐, 刘函晔, 王丹丹, 等. 紫云英苷通过 NOX2/ROS/NF- κ B 信号通路抑制哮喘气道炎症[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 797-802.
- [43] 马小斐, 马立光, 刘函晔, 等. 紫云英苷抑制哮喘小鼠气道炎症的作用及机制研究[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(11): 944-949.
- [44] 刘小娟, 姜小琴, 方月娟, 等. 衢枳壳总黄酮通过 NF- κ B 信号通路对 RSV 感染哮喘小鼠肺损伤的保护作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(22): 3376-3380.
- [45] WU F, YAO H, ZHENG F, et al. Protective effects of honokiol against oxidative stress-induced apoptotic signaling in mouse podocytes treated with H₂O₂ [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 1278-1284.
- [46] 秦超, 戴曦, 杨小琼, 等. 和厚朴酚对哮喘小鼠肺组织炎症反应的干预作用及其机制[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(2): 214-220, 封2.
- [47] 张江南, 刘克辛. 梓醇的研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1680-1684.
- [48] 刘嘉研, 李俊峰, 车楠, 等. 梓醇对哮喘小鼠气道炎症及 AMPK/ROS/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2019, 54(6): 823-827.
- [49] DAI R, NIU M, WANG N, et al. Syringin alleviates ovalbumin-induced lung inflammation in BALB/c mice asthma model via NF- κ B signaling pathway [J]. Environ Toxicol, 2021, 36(3): 433-444.
- [50] BEJESHK M A, BEIK A, AMINIZADEH A H, et al. Perillyl alcohol (PA) mitigates inflammatory, oxidative, and histopathological consequences of allergic asthma in rats [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2023, 396(6): 1235-1245.
- [51] 周欢, 薛征, 刘亚尊, 等. 苦杏仁苷通过 TSLP-DC-OX40 L 通路改善哮喘小鼠 Th1/Th2 免疫失衡的研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(7): 31-35, 40.
- [52] 钟昌会, 钱进, 杨远征, 等. 苦杏仁苷对支气管哮喘大鼠 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1/核因子 E2 相关因子 2 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2157-2161.
- [53] 高珊珊, 周悦, 冯悦, 等. 别克参多糖对哮喘小鼠氧化应激的影响[J]. 中国食品卫生杂志, 2022, 34(2): 217-224.
- [54] TULI H S, TUORKEY M J, THAKRAL F, et al. Molecular mechanisms of action of genistein in cancer: Recent advances [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1336.
- [55] KŘÍŽOVÁ L, DADÁKOVÁ K, KAŠPAROVSKÁ J, et al. Isoflavones [J]. Molecules, 2019, 24(6): 1076.
- [56] 楚荷莹, 王峰, 白勇, 等. 金雀异黄酮对幼龄哮喘大鼠 TGF- β /Nrf2/HO-1 信号通路及气道重塑的影响[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(5): 580-585, 后插1.
- [57] 张昌林, 倪小佳, 李春花, 等. 川芎嗪的结构修饰及生物活性研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(4): 549-556.
- [58] 徐畅, 宋艺兰, 姜京植, 等. 川芎嗪通过 AMPK/NF- κ B 和 Nrf-2/HO-1 途径减轻过敏性气道炎症和氧化应激的实验研究[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(2): 100-106.

- [59] 王义翠,彭慧霞,夏子岚,等. 淫羊藿苷药理作用及应用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 182-186.
- [60] 刘建秋,马莹,王雪慧. 淫羊藿苷对慢性哮喘大鼠氧化应激及肺组织 Nrf2、HO-1 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2823-2826.
- [61] 王雪慧,李竹英,李星,等. 淫羊藿苷对哮喘大鼠醌氧化还原酶1及谷胱甘肽还原酶表达及氧化应激的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(8): 799-801.
- [62] 林益平,吴美玲,魏艳丽,等. 汉防己甲素对卵蛋白诱导大鼠哮喘模型的抗氧化保护作用[J]. 浙江医学, 2020, 42(3): 227-231, 306.
- [63] 郑怜玉,陈骏,徐丛荣. 黄连素激活 Nrf2 通路缓解新生大鼠哮喘模型氧化应激反应和对心肺组织的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(10): 1002-1006.
- [64] HUANG W C, HUANG T H, YEH K W, et al. Ginsenoside Rg₃ ameliorates allergic airway inflammation and oxidative stress in mice [J]. J Ginseng Res, 2021, 45(6): 654-664.
- [65] CHEN Y, KONG Y, WANG Q, et al. Schisandrin B attenuates airway inflammation by regulating the NF- κ B/Nrf2 signaling pathway in mouse models of asthma [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 8029963.
- [66] SONG L, CHEN T Y, ZHAO X J, et al. Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF- β /Smads signalling [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(11): 1619-1634.
- [67] XU C, SONG Y, WANG Z, et al. Pterostilbene suppresses oxidative stress and allergic airway inflammation through AMPK/Sirt1 and Nrf2/HO-1 pathways [J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(4): 1406-1417.
- [68] 谢凯,王海峰. 白藜芦醇在慢性炎症性肺部疾病中的作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(3): 106-111.
- [69] LI X N, MA L Y, JI H, et al. Resveratrol protects against oxidative stress by activating the Keap-1/Nrf2 antioxidant defense system in obese-asthmatic rats [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 4339-4348.
- [70] 朱子贵,孟文,贺承建,等. 异荭草素缓解 CLP 诱导的脓毒症小鼠急性肺功能损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(13): 1585-1589.
- [71] LIANG S, ZHAO Y, CHEN G, et al. Isoorientin ameliorates OVA-induced asthma in a murine model of asthma [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2022; 247(16): 1479-1488.
- [72] ZHU Y, WANG C, LUO J, et al. The protective role of zingerone in a murine asthma model via activation of the AMPK/Nrf2/HO-1 pathway [J]. Food Funct, 2021, 12(7): 3120-3131.
- [73] YANG Y, WU J J, XIA J, et al. Can aloin develop to medicines or healthcare products? [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113421.
- [74] WU S, XIA Y, YANG C, et al. Protective effects of aloin on asthmatic mice by activating Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting TGF- β /Smad2/3 pathway [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2023, 51(4): 10-18.
- [75] 武宁. 蝉龙定喘汤对急性哮喘小鼠炎症的影响及其作用机制研究[D]. 石家庄:河北中医学院, 2020.
- [76] 延光海,孙天一,咸哲民,等. 朝医麻黄定喘汤对支气管哮喘模型小鼠 p38 MAPK/Nrf2/HO-1 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(10): 881-886.
- [77] 高劲松,韩锦,黄伟,等. 疏金利肺汤辅助治疗咳嗽变异性哮喘对抗氧化物、NF- κ B p65 蛋白的变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 61-64.
- [78] 潘凌宇. 基于 PI3K-Akt/PKB 信号通路的阳和平喘颗粒干预支气管哮喘气道重塑机制研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2018.
- [79] 陈燕. 阳和平喘颗粒调控 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路防治支气管哮喘的机制研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2022.
- [80] JIE X L, LUO Z R, YU J, et al. Pi-Pa-Run-Fei-Tang alleviates lung injury by modulating IL-6/JAK2/STAT3/IL-17 and PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway and balancing Th17 and Treg in murine model of OVA-induced asthma [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 317: 116719.
- [81] 张依梦. 蝉龙汤对 PM_{2.5} 暴露下哮喘小鼠肺损伤的保护作用及机制研究[D]. 石家庄:河北中医学院, 2021.
- [82] 弓雪峰,任培中,崔红生,等. 基于网络药理学探讨哮喘宁颗粒防治心理应激哮喘的作用网络与潜在机制[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(4): 576-589.
- [83] 候丹,黄帅阳,吕明圣,等. 哮喘宁颗粒对心理应激哮喘大鼠的治疗作用及抗氧化作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 55-61.

[责任编辑 顾雪竹]