

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.001

文章编号: 1005-8982 (2018) 36-0001-06

基础研究 · 论著

## 柴朴汤对哮喘大鼠肺组织 MAL/MAPK/ERK 通路的影响 \*

刘鑫<sup>1</sup>, 刘穆华<sup>2</sup>, 罗淑瑛<sup>1</sup>

[1. 南华大学附属第一医院 (南华大学第一临床学院) 中医科, 湖南 衡阳 421001 ;  
2. 湖南省娄底市中心医院 呼吸内科, 湖南 娄底 417000]

**摘要:** **目的** 探讨柴朴汤是否通过调控 T 细胞成熟相关蛋白 (MAL) / 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) / 细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 通路对哮喘大鼠发挥治疗作用。 **方法** 健康 SD 大鼠 40 只, 随机分为 4 组, 哮喘组、柴朴汤组、使用柴朴汤 + MAPK/ERK 通路抑制剂 (PD98059) (柴抑组)、对照组, 每组 10 只。按照文献复制哮喘大鼠模型, 使用柴朴汤及 PD98059 进行干预, 采用 RT-PCR 检测肺组织中 MAL mRNA 的表达情况, 免疫组织化学检测肺组织中 MAL、p-ERK1/2、IL-4 蛋白的表达。 **结果** 哮喘组 MAL mRNA 和蛋白表达水平最低, p-ERK1/2 及 IL-4 的蛋白表达水平最高, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与哮喘组比较, 柴朴汤组、柴抑组 MAL mRNA 和蛋白表达水平增高, p-ERK1/2 及 IL-4 蛋白表达水平降低 ( $P < 0.05$ )。但柴朴汤组和柴抑组 MAL mRNA 和蛋白比较无差异 ( $P > 0.05$ ), 而柴抑组的 p-ERK1/2 及 IL-4 的蛋白表达低于柴朴汤组 ( $P < 0.05$ )。 **结论** ① MAL/MAPK/ERK 通路参与了哮喘病理发展过程。② 柴朴汤可通过上调 MAL 的表达, 抑制 MAPK/ERK 通路, 减少炎症反应, 进而延缓哮喘病变。

**关键词:** 哮喘; 中草药; 柴朴汤; MAL/MAPK/ERK 通路; 白细胞介素 4

**中图分类号:** R562.2

**文献标识码:** A

## Chaipu Decoction interferes with MAL/MAPK/ERK signal pathway in rat model of asthma\*

Xin Liu<sup>1</sup>, Mu-hua Liu<sup>2</sup>, Shu-ying Luo<sup>1</sup>

[1. Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of University of South China (the First Clinical College of University of South China), Hengyang, Hunan 421001, China;  
2. Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Loudi, Loudi, Hunan 417000, China]

**Abstract: Objective** To investigate the role of Chaipu Decoction in asthmatic rats and its potential mechanism on MAL/MAPK/ERK pathway. **Methods** Totally 40 healthy SD rats were randomly divided into asthmatic group, Chaipu Decoction group, Chaipu Decoction + MAPK/ERK pathway inhibitor (PD98059) group and control group (10 for each group). Rat models of asthma were replicated based on publications. Rats in Chaipu Decoction group and Chaipu Decoction + PD98059 group received Chaipu Decoction and PD98059, respectively. Expressions of MAL mRNA in lung tissues were detected by RT-PCR. Expressions of MAL, p-ERK1/2 and IL-4 in lung tissues were measured by immunohistochemistry. **Results** Expressions of MAL in asthmatic group were decreased while expression of p-ERK1/2 and IL-4 were increased significantly when compared with control group ( $P < 0.05$ ). Treatment of Chaipu Decoction or PD98059 reversed decrease of MAL and increase of p-ERK1/2 and IL-4

收稿日期: 2018-03-20

\* 基金项目: 湖南省中医药管理局课题 (No: 2015105)

[通信作者] 刘鑫, E-mail: 765779560@qq.com

compared with that in the asthmatic group ( $P < 0.05$ ). No dramatic difference of MAL was identified between Chaipu Decoction group and Chaipu Decoction + PD98059 group ( $P > 0.05$ ). Rats in Chaipu Decoction + PD98059 group experienced lower levels of p-ERK1/2 and IL-4 protein than those in Chaipu Decoction group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions** MAL/MAPK/ERK pathway participates in the pathogenesis of asthma. Chaipu Decoction reduces the lesion of asthma through mediating MAL/MAPK/ERK signal pathway.

**Keywords:** asthma; Chinese herbal medicine; Chaipu Decoction; MAL/MAPK/ERK pathway; IL-4

哮喘是一种具有多种发病机制的疾病,与过敏有关,是遗传和环境相互作用的结果,哮喘被定义为气道慢性炎症<sup>[1]</sup>。细胞外调节蛋白激酶(ERK)是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族中的一种,可以在很多细胞中表达,ERK1/2是ERK的一种亚型,已证明主要分布在气道平滑肌细胞上。研究发现ERK1/2通路参与哮喘气道慢性炎症及黏液分泌等过程<sup>[2]</sup>。而前期研究发现哮喘患者血清能诱导MAL表达下调,而柴朴汤含药血清能使之表达增加,减轻哮喘的炎症反应<sup>[3-4]</sup>。但柴朴汤是否能调控MAPK/ERK通路,减少炎症因子的分泌,目前尚未有研究报道。因此,本实验旨在研究柴朴汤是否能通过影响T细胞成熟相关蛋白(MAL)及MAPK/ERK通路的表达来改善哮喘的炎症反应症状,为柴朴汤治疗哮喘提供更多的理论支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

健康雄性SD大鼠,体重( $220 \pm 20$ )g,40只,购于南华大学动物部。卵蛋白(OVA)(美国Sigma公司),氢氧化铝干粉( $Al(OH)_3$ )(广州化学试剂厂),中药配方颗粒(广东一方制药有限公司),PD98059(深圳欣博盛生物科技有限公司),兔抗p-ERK多克隆抗体(武汉博士德生物技术公司),MAL抗体(北京博奥森),PCR引物、动物总RNA快速提取试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司],逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒(上海碧云天研究所)。JSC-OK超声波雾化器(辽宁省鞍山仪器厂),封闭雾化箱(自制),低温超速离心机(德国Eppendorf公司),凝胶成像分析仪(美国Alpha公司),PCR仪(广州华粤公司)。

### 1.2 哮喘模型的复制

将40只大鼠按随机数字表法随机分为4组:哮喘组、柴朴汤组、柴朴汤+MAPK/ERK通路抑制剂(PD98059)(柴抑组)、对照组,每组10只。适应性喂养1周,按照参考文献[5]复制哮喘模型。除对照组

外,其余各组均予以OVA 1mg+ $Al(OH)_3$  100mg+生理盐水混合液1ml于第1和8天腹腔注射致敏。自第15天开始,置于自制的雾化箱中,用雾化器将1% 1mg+ $Al(OH)_3$  100mg+生理盐水雾化吸入激发30min,隔天1次,共8周。以大鼠出现呼吸节律紊乱、耳、尾及口唇紫绀、不喜活动代表模型复制成功。对照组用生理盐水代替。在哮喘组基础上,自第15天开始,柴朴汤组每次雾化前30min予以柴朴汤(1.5g/kg)2ml灌胃,柴抑组每次雾化前30min予以PD98059(3mg/kg)<sup>[6]</sup>腹腔注射,同时给予柴朴汤(1.5g/kg)2ml灌胃。末次雾化24h后,予以10%水合氯醛1ml腹腔注射麻醉,腹主动脉放血处死大鼠,用RT-PCR检测肺组织中MAL mRNA的表达,免疫组织化学(简称免疫组化)检测MAL、p-ERK1/2蛋白在肺组织中的表达。

柴朴汤由柴胡(产品批号5090141)、半夏(批号50933781)、黄芩(批号505020T)、茯苓(批号5092201)、厚朴(批号412390T)、大枣(批号5083021)、甘草(批号5090751)、白参(批号504321T)、苏叶(批号412149T)、生姜(批号5074131)等中药配方颗粒组成,由广东一方制药有限公司提供,按7:5:3:3:3:3:2:2:2:1比例配制,1g颗粒相当于生药6.8g。生理盐水冲泡,现配现用。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 病理学观察** 用4%中性甲醛固定肺组织后,取内中带的肺组织行常规石蜡包埋,切片,HE染色,显微镜观察肺组织的形态。

**1.3.2 RT-PCR检测MAL mRNA的表达** 按一步法提取肺组织总RNA,引物的设计与合成均由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。 $\beta$ -actin引物:PCR正向5'-GTGGGGCGCCCCAGGCACCA-3',反向5'-CTCCTTAATGTCACGCACGATTTTC-3',产物长度500bp;MAL:正向5'-AACAAAGTGGGAGATTGAGACCTA-3',反向5'-GTATGGCTGGATAACCAAAGG-3',产物长度

185 bp。总反应体系为 20  $\mu$ l。 $\beta$ -actin 反应参数: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 5 min, 50 $^{\circ}$ C 退火 45 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 循环 35 次, 最终 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min, 4 $^{\circ}$ C 临时保存。MAL 的反应参数: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 5 min, 60 $^{\circ}$ C 退火 45 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s, 循环 40 次, 最终 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min, 4 $^{\circ}$ C 临时保存。扩增产物经 1% 的琼脂糖凝胶电泳, 用 Image J 软件分析各电泳条带灰度值, 以  $\beta$ -actin 作为对照, 对各组 MAL mRNA 进行分析。

**1.3.3 免疫组化检测 MAL、p-ERK1/2、IL-4 蛋白的表达** 按照试剂盒说明书操作: 脱蜡、增加水分、密封、滴加 MAL、p-ERK1/2、IL-4 一抗、加二抗孵育、DAB 显色、苏木素复染。在光学显微镜下观察, 棕黄色颗粒代表阳性, 测量阳性颗粒的光密度 (optical density, OD), 计算其平均值代表 MAL、p-ERK1/2、IL-4 蛋白的表达量。

**1.4 统计学方法**

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组病理组织学改变**

哮喘组大鼠肺组织可见大量炎症细胞 (以嗜酸性粒细胞为主) 浸润, 皱襞增多, 上皮坏死、脱落, 杯状细胞黏液化生明显, 平滑肌及基底膜增厚, 管壁增粗, 管腔狭窄。柴朴汤组、柴抑组上述病变较哮喘组均有所减轻。对照组肺组织结构正常, 气道上皮完整, 无明显炎症细胞浸润。见图 1。

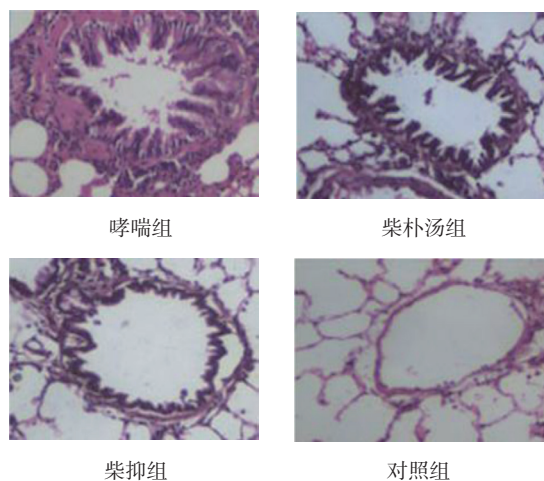
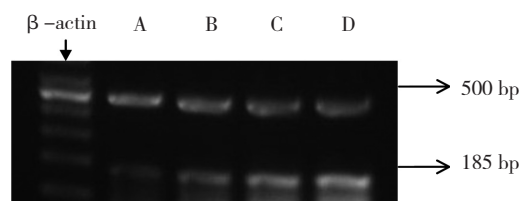


图 1 各组肺组织病理学改变 (HE  $\times$  200)

**2.2 各组大鼠肺组织中 MAL mRNA 的表达**

实验结果显示,  $\beta$ -actin 的电泳条带在 500 bp 处最亮, 各组 mRNA 条带亮度大致相当。在 185 bp 处可见 MAL mRNA 电泳条带, 哮喘组 mRNA 条带最暗, 柴朴汤组、柴抑组、对照组依次增亮。见图 2。

哮喘组 MAL mRNA 的表达最少, 与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 柴朴汤组和柴抑组均高于哮喘组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 柴朴汤组和柴抑组两组之间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。



A 组: 哮喘组; B 组: 柴朴汤组; C 组: 柴抑组; D 组: 对照组

图 2 MAL mRNA 的电泳图

表 1 各组大鼠肺组织中 MAL mRNA 的相对灰度值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MAL mRNA
哮喘组	10	0.30 $\pm$ 0.01 <sup>1)</sup>
柴朴汤组	10	1.00 $\pm$ 0.03 <sup>1)2)</sup>
抑制剂组	10	1.00 $\pm$ 0.07 <sup>1)2)</sup>
对照组	10	1.70 $\pm$ 0.13
F 值		189.118
P 值		0.000

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与哮喘组比较,  $P < 0.05$

**2.3 各组大鼠肺组织中 MAL、p-ERK1/2、IL-4 蛋白的表达**

免疫组化结果显示, 4 组大鼠均可见 MAL 蛋白阳性的棕黄色颗粒细胞, 哮喘组 MAL 蛋白的表达最少, 与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 柴朴汤组和柴抑组均高于哮喘组 ( $P < 0.05$ ); 柴朴汤组和柴抑组两组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图 3 和表 2。

对照组未见明显 p-ERK1/2 蛋白阳性棕黄色颗粒, 其余各组大鼠均可见 p-ERK1/2 蛋白阳性棕黄色颗粒, 主要位于支气管上皮细胞、平滑肌细胞。哮喘组 p-ERK1/2 蛋白表达最多, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 柴朴汤组和柴抑组均低于哮



喘组 ( $P < 0.05$ ); 柴抑组低于柴朴汤组 ( $P < 0.05$ )。见图 4 和表 2。

哮喘组 IL-4 蛋白表达最多, 与对照组比较差异

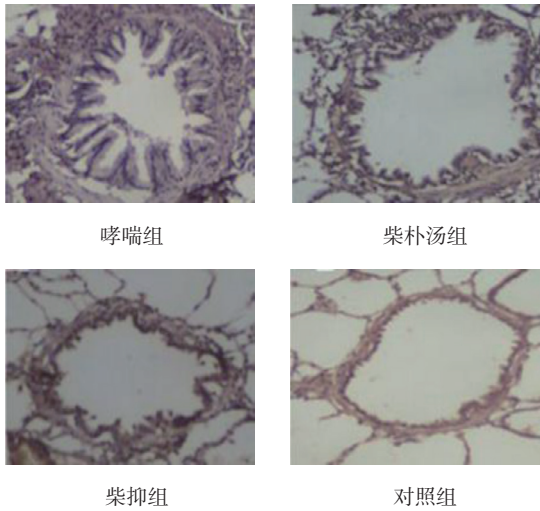


图 3 各组大鼠 MAL 蛋白的表达 (免疫组化 × 200)

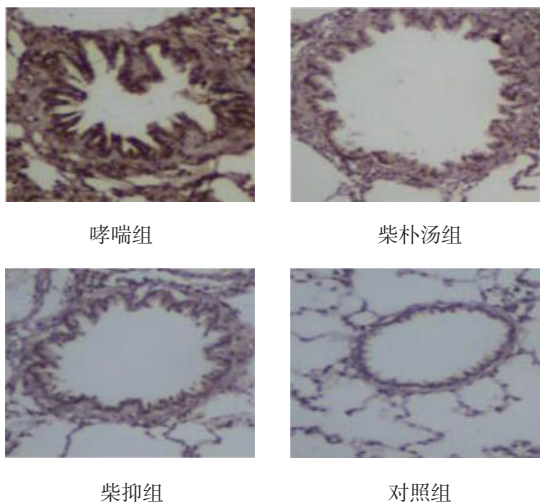


图 4 各组大鼠 p-ERK1/2 蛋白的表达 (免疫组化 × 200)

表 2 各组大鼠肺组织中 MAL、p-ERK1/2、IL-4 蛋白的平均光密度值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MAL	p-ERK1/2	IL-4
哮喘组	10	0.30 ± 0.03 <sup>1)</sup>	0.60 ± 0.03 <sup>1)</sup>	1.50 ± 0.04 <sup>1)</sup>
柴朴汤组	10	0.60 ± 0.05 <sup>1)2)</sup>	0.40 ± 0.06 <sup>1)2)</sup>	0.60 ± 0.09 <sup>1)2)</sup>
柴抑组	10	0.70 ± 0.06 <sup>1)2)</sup>	0.20 ± 0.01 <sup>2)3)</sup>	0.40 ± 0.04 <sup>1)2)3)</sup>
对照组	10	1.1 ± 0.06	0.1 ± 0.03	0.1 ± 0.02
F 值		348.506	112.737	568.622
P 值		0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与哮喘组比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与柴朴汤组比较,  $P < 0.05$

有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 柴朴汤组和柴抑组均低于哮喘组 ( $P < 0.05$ ); 柴抑组低于柴朴汤组 ( $P < 0.05$ )。见图 5 和表 2。

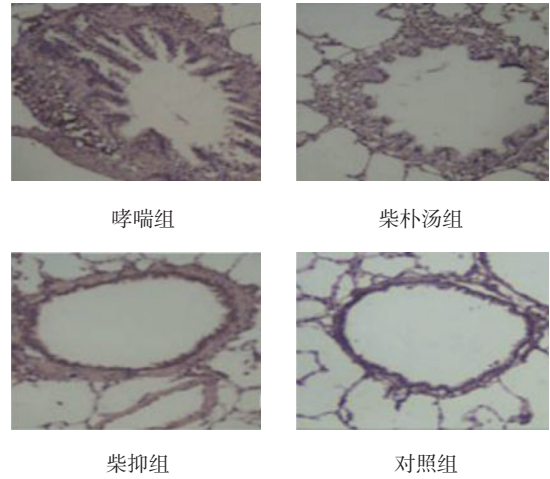


图 5 各组大鼠 IL-4 蛋白的表达 (免疫组化 × 200)

### 3 讨论

支气管哮喘是一种慢性炎症性肺部疾病, 近十年来全球发病率一直在上升。目前临床治疗哮喘的主要药物是糖皮质激素, 它主要能降低炎症细胞的聚集及炎症介质的表达, 但长期使用容易并发感染, 甚至诱发激素抵抗。而中药可以减慢哮喘的加重, 使哮喘患者的病情好转, 减少因糖皮质激素的不良反应。中医认为哮喘主要的发病机制是外因触发, 痰堵气道, 痰气交阻<sup>[7]</sup>。柴朴汤由小柴胡汤和半夏厚朴汤组成, 有理气、减轻气道重构的作用, 是针对发病机制治疗哮喘的有效方剂。

MAL 最初由 ALONSO 等<sup>[8]</sup>在 T 细胞分化晚期发现, 是一种高度疏水蛋白, 位于细胞外围, 参与上皮细胞的吸收和分泌。研究表明, MAL 在多种肿瘤细胞 (如乳腺癌、胃癌、宫颈癌及头颈鳞状细胞癌) 中均有表达, 它能稳定上皮细胞的极性, 从而抑制肿瘤细胞的发育和转移<sup>[9-10]</sup>。MAL 还可以通过维持宿主器官的屏障功能而起到保护宿主的作用。屏障主要是指由细胞结合于黏膜上从而形成的紧密连接的线性排列, 是具有保护作用的隔离层, 屏障功能破坏将导致炎症及细菌的扩散。而哮喘炎症反应的源头是上皮细胞损伤以及修复机制受损<sup>[11]</sup>, 而上皮细胞的稳定性减弱, 屏障功能被破坏。前期已经通过基因研究证实, 哮喘大鼠模型中 MAL 基因的表达下调, 且时间越长其表达约低, 说明 MAL 在哮喘的起病及进展中起着重要

作用<sup>[12]</sup>。而柴朴汤通过使 MAL 的表达上调,进而使哮喘大鼠气道更加稳定,症状随之减轻<sup>[3]</sup>。

ERK 是一类常见的蛋白激酶,是 MAPKs 成员之一。ERK 包括 ERK1 和 ERK2,活化后的 ERK1/2 即为 p-ERK1/2,其进入细胞核后作用于 ATF、AP-1、TNF 等炎症因子,启动基因的转录和翻译,从而诱导促炎因子与炎症介质的合成与释放<sup>[13]</sup>。研究发现,ERK1/2 信号通路参与哮喘的病理发生、发展过程,其可使哮喘的气道炎症和气道重塑过程加重<sup>[14]</sup>。杨红菊等<sup>[15]</sup>使用低氧培养箱培养人气管上皮细胞复制细胞低氧模型中,发现 p-ERK1/2 水平增加,黏蛋白 MUC5AC 过度生成和分泌,提示低氧可以诱导 ERK1/2 通路的激活,导致气道黏液高分泌,表明 ERK1/2 通路涉及气道炎症及气道黏液分泌过程。张元元等<sup>[16]</sup>实验表明,IL-33 通过 ERK1/2 信号通路促进哮喘小鼠的气道重塑,阻断 ERK1/2 信号通路,可使哮喘的病变减轻。前期研究已经证实,柴朴汤可以抑制哮喘大鼠肺组织中 ERK 信号通路的表达,从而减少平滑肌细胞产生纤维连接蛋白,进而抑制哮喘气道重塑及气道炎症的发生、发展<sup>[17]</sup>。

研究发现, Th1/Th2 细胞的失衡与哮喘发病密切相关<sup>[18]</sup>。而 Th2 细胞分泌的 IL-4,其在哮喘的发病机制中起着重要的作用。IL-4 能够促进 Th 细胞向 Th2 分化。它能刺激 B 细胞活化、增殖,产生抗体,从而参与体液免疫应答,如调控 B 淋巴细胞,使其产生特异性 IgE。IgE 能够结合在嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬细胞或血小板的特异性受体上,当同种抗原再次暴露时,抗原与细胞表面特异性 IgE 交联,从而导致炎症释放的链式反应<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示,哮喘组 MAL mRNA 和蛋白的表达最低;而在柴朴汤组和柴抑组中 MAL mRNA 和蛋白的表达均高于哮喘组,且肺组织病变较哮喘组减轻;柴朴汤组和柴抑组比较无差异。哮喘组 MAL 表达最低,柴朴汤能够使 MAL 表达上调,进而减轻哮喘大鼠的炎症细胞浸润情况,这与笔者前期研究的结果一致。而 MAPK/ERK 通路抑制剂 PD98059 对 MAL 的表达无抑制作用,说明 MAL 是 ERK 通路的上游信号因子。另外,在哮喘组中, p-ERK1/2 蛋白的表达高于对照组,提示在哮喘状态下 ERK1/2 被磷酸化激活,ERK 通路参与了哮喘的起病过程。而 p-ERK1/2 蛋白的表达在柴朴汤组和柴抑组中均低于哮喘组,说明柴朴汤能抑制 ERK1/2 的磷酸化,减轻哮喘的气道炎症,延缓哮喘的加重。同时,哮喘组大鼠 IL-4 蛋白表达

最高,与对照组比较有差异。而柴朴汤及抑制剂干预后,IL-4 表达减少。且柴抑组下降更明显,提示柴朴汤能够抑制 IL-4 的表达,其可能是通过 ERK 通路实现的。

本研究结果表明,柴朴汤可以上调哮喘大鼠肺组织中 MAL 的表达,进而抑制 MAPK/ERK 信号通路,减少 IL-4 的表达,从而减轻哮喘炎症反应,这可能是柴朴汤治疗哮喘的机制之一。

#### 参 考 文 献:

- [1] KAWAYAMA T, KINOSHITA T, MATSUNAGA K, et al. Role of regulatory T cells in airway inflammation in asthma[J]. *Kurume Med J*, 2018, 64(3): 45-55.
- [2] 张昊越,顾永春,汤颖,等.甘草酸对支气管哮喘小鼠 ERK1/2 和 p38MAPK 信号通路的影响[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(16): 1273-1278.
- [3] 刘鑫,夏之,罗晓青,等.哮喘血清诱导气道上皮细胞中 MAL 的表达及柴朴汤干预的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(3): 22-26.
- [4] 江珍珠.柴朴汤上调 MAL 对气道上皮细胞分泌 IL-5, FasL 的影响及机制研究[D].衡阳:南华大学,2015.
- [5] 莫碧文,李洁,韦江红,等.基质细胞衍生因子-1/CXC 趋化因子受体 4 在支气管哮喘大鼠气道炎症及气道重塑中的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(1): 39-44.
- [6] TANG N, CHANG J, LU H C, et al. Rhein induces apoptosis and autophagy in human and rat glioma cells and mediates cell differentiation by ERK inhibition[J]. *Microb Pathog*, 2017, 113(1): 168-175.
- [7] 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): 128-130.
- [8] ALONSO M A, WEISSMAN S M. cDNA cloning and sequence of MAL, a hydrophobic protein associated with human T-cell differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(7): 1997-2001.
- [9] KALMAR A, PETERFIA B, HOLLOSI P, et al. DNA hypermethylation and decreased mRNA expression of MAL, PRIMA1, PTGDR and SFRP1 in colorectal adenoma and cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 736.
- [10] HASSAN Z K, HAFEZ M M, KAMEL M M, et al. Human papillomavirus genotypes and methylation of CADM1, PAX1, MAL and ADCYAP1 genes in epithelial ovarian cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(1): 169-176.
- [11] GON Y, HASHIMOTO S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma[J]. *Allergol Int*, 2018, 67(1): 12-17.
- [12] 刘鑫,熊花,刘斌,等.基因芯片技术筛选哮喘大鼠差异表达基因的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(10): 10-15.
- [13] ZHOU L F, CHEN Q Z, YANG C T, et al. TRPC6 contributes to LPS-induced inflammation through ERK1/2 and p38 pathways

- in bronchial epithelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(3): C278-C288.
- [14] BI M, GUO A, ZHAO H, et al. Role of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway in the process of thrombin-promoting airway remodeling in ovalbumin-allergic rats[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(1): 26-34.
- [15] 杨红菊, 尤列·皮尔曼, 维克多·科罗索夫, 等. 钙感受受体通过 ERK 信号通路参与低氧诱导的人气道上皮细胞黏液高分泌 [J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(7): 877-881.
- [16] 张元元, 边翠霞, 吴金香, 等. IL-33 通过 ERK1/2 信号通路促进哮喘模型小鼠气道重塑 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(5): 590-594.
- [17] 张恒平. NGF 和 ERK 信号通路在哮喘大鼠气道重塑中的作用及柴朴汤的干预研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2012.
- [18] ZHU M, LIANG Z, WANG T, et al. Th1/Th2/Th17 cells imbalance in patients with asthma with and without psychological symptoms[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37(2): 148-156.
- [19] YAMANI A, WU D, WAGGONER L, et al. The vascular endothelial specific IL-4 receptor alpha-ABL1 kinase signaling axis regulates the severity of IgE-mediated anaphylactic reactions[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(17): 31764-31765.

(王荣兵 编辑)