

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.14.003

文章编号: 1005-8982 (2023) 14-0016-06

哮喘·论著

奥马珠单抗对支气管哮喘大鼠肺功能及气道重塑的影响及机制研究*

杨文平¹, 李刚², 亓玉心¹, 刘爽¹, 苏新云¹, 刘长江¹, 周玉法¹

(济南市人民医院 1. 呼吸科, 2. 科教科, 山东 济南 271100)

摘要: **目的** 探究奥马珠单抗对支气管哮喘大鼠肺功能及气道重塑的影响, 并分析可能的机制。 **方法** 将36只哮喘致敏性合格的大鼠随机分为模型组及低、中、高剂量组, 每组9只, 另取10只正常大鼠为对照组。除对照组外, 其余各组大鼠均用卵白蛋白(OVA)致敏并雾化吸入法诱导大鼠支气管哮喘模型。其中低、中、高剂量组大鼠于模型复制成功后, 分别腹腔注射83.16、166.32、332.64 mg/(kg·d)奥马珠单抗溶液, 连续2周; 模型组及对照组于同时时间腹腔注射等量生理盐水。药物干预结束后, 采用肺功能检测系统检测用力肺活量(FVC)、肺动态顺应性(Cdyn)、呼气峰值流速(PEF); 苏木精-伊红(HE)染色观察各组大鼠肺组织病理学变化并使用Image-Pro Plus 6.0图像处理软件测定气道壁内外径、平滑肌层厚度、网状基底膜厚度; Western blotting检测各组大鼠肺组织中转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、Smad同源物3(Smad3)、p-Smad3、Ⅲ型胶原蛋白(Collagen Ⅲ)蛋白的表达。 **结果** 与对照组比较, 模型组及低、中、高剂量组FVC、Cdyn、PEF、肺组织气道壁内外径比值降低($P < 0.05$), 平滑肌层和基底膜层厚度增加($P < 0.05$), TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen Ⅲ蛋白相对表达量升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 低、中、高剂量组FVC、Cdyn、PEF、肺组织气道壁内外径比值升高($P < 0.05$), 平滑肌层和基底膜层厚度减少($P < 0.05$), TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen Ⅲ蛋白相对表达量降低($P < 0.05$); 与低剂量组比较, 中、高剂量组FVC、Cdyn、PEF、肺组织气道壁内外径比值升高($P < 0.05$), 平滑肌层和基底膜层厚度减少($P < 0.05$), TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen Ⅲ蛋白相对表达量降低($P < 0.05$); 与中剂量组比较, 高剂量组FVC、Cdyn、PEF、肺组织气道壁内外径比值升高($P < 0.05$), 平滑肌层和基底膜层厚度减少($P < 0.05$), TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen Ⅲ蛋白相对表达量降低($P < 0.05$)。 **结论** 奥马珠单抗可抑制支气管哮喘大鼠气道重塑, 改善大鼠肺功能, 其作用可能是通过抑制TGF- β_1 /Smad3通路活化从而抑制胶原沉积实现的。

关键词: 支气管哮喘; 奥马珠单抗; 肺功能; 气道重塑; 大鼠

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

Effects of omalizumab on pulmonary function and airway remodeling in asthmatic rats and the underlying mechanisms*

Yang Wen-ping¹, Li Gang², Qi Yu-xin¹, Liu Shuang¹, Su Xin-yun¹, Liu Chang-jiang¹, Zhou Yu-fa¹

(1. Department of Respiratory Medicine, 2. Department of Science and Education,

Jinan People's Hospital, Jinan, Shandong 271100, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of omalizumab on pulmonary function and airway remodeling in asthmatic rats, and to analyze the possible underlying mechanisms. **Methods** Thirty-six well-sensitized asthmatic rats were randomly divided into model group and low-dose, medium-dose and high-dose omalizumab groups, with 9

收稿日期: 2022-11-18

* 基金项目: 山东省自然科学基金(No: 2019872)

[通信作者] 周玉法, E-mail: zhouhorse@163.com; Tel: 13963457090

rats in each group, and 10 normal rats were set as the control group. In addition to those in the control group, the rats in the other groups were sensitized with ovalbumin (OVA) and modeled by inhalation of aerosols to induce bronchial asthma. After successful establishment of the rat models, those in the low-dose, medium-dose and high-dose omalizumab groups were intraperitoneally injected with 83.16 mg/(kg·d), 166.32 mg/(kg·d) and 332.64 mg/(kg·d) of omalizumab for 2 weeks. The rats in the model group and the control group were intraperitoneally injected with the equal volume of normal saline at the same time. After drug intervention, the forced vital capacity (FVC), dynamic lung compliance (Cdyn) and peak expiratory flow rate (PEF) were measured by pulmonary function detection system. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of lung tissues of rats in each group, followed by detection of the inner and outer diameters of airway walls, thickness of the smooth muscle layer and reticular basement membrane thickness via Image Pro Plus 6.0 software. The protein expressions of transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), mothers against decapentaplegic homolog 3 (Smad3), p-smad3, and collagen III in lung tissues of rats in each group were determined by Western blotting. **Results** Compared with the control group, FVC, Cdyn, PEF and the ratio of the inner diameter to outer diameter of airway walls were decreased, the thickness of the smooth muscle layer and that of the basal membrane layer were increased, and the protein expressions of TGF- β_1 , P-Smad3/Smad3 and collagen III in lung tissues were up-regulated in the model group and the low-dose, medium-dose and high-dose omalizumab groups ($P < 0.05$). Compared with the model group, FVC, Cdyn, PEF and the ratio of the inner diameter to outer diameter of airway walls were higher, the thickness of the smooth muscle layer and that of the basal membrane layer were thinner, and the protein expressions of TGF- β_1 , P-Smad3/Smad3 and collagen III in lung tissues were down-regulated in the low-dose, medium-dose and high-dose omalizumab groups ($P < 0.05$). Compared with the low-dose omalizumab group, FVC, Cdyn, PEF and the ratio of the inner diameter to outer diameter of airway walls were increased, the thickness of the smooth muscle layer and that of the basal membrane layer were decreased, and the protein expressions of TGF- β_1 , P-Smad3/Smad3 and collagen III in lung tissues were reduced in the medium-dose and high-dose omalizumab groups ($P < 0.05$). Compared with the medium-dose omalizumab group, FVC, Cdyn, PEF and the ratio of the inner diameter to outer diameter of airway walls were increased, the thickness of the smooth muscle layer and that of the basal membrane layer were decreased, and the protein expressions of TGF- β_1 , P-Smad3/Smad3 and collagen III in lung tissues were down-regulated in the high-dose omalizumab group ($P < 0.05$). **Conclusions** Omalizumab can inhibit airway remodeling and improve lung function in asthmatic rats, possibly by suppressing the activation of the TGF- β_1 /Smad3 pathway that further leads to the inhibition of collagen deposition.

Keywords: bronchial asthma; omalizumab; pulmonary function; airway remodeling; rat

支气管哮喘是呼吸系统常见异质性疾病,常受环境及遗传等因素影响,以气道变应性炎症和气道高反应性为主要特征^[1]。有研究显示,气道重塑是支气管哮喘的主要病理特征之一,表现为气道平滑肌及气道基底膜增厚、细胞外基质沉积、炎症细胞浸润等^[2]。有研究表明,气道重塑与患者肺功能下降关系密切,因此有效抑制哮喘气道重塑可能对延缓肺功能下降发挥积极作用^[3],但目前临床仍缺乏有效的防治措施。奥马珠单抗是第一个抗重组人源免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 单克隆抗体,主要用于中重度哮喘患者,可减轻哮喘症状,改善肺功能^[4]。但目前有关奥马珠单抗对支气管哮喘肺功能影响的作用机制尚未明确,因此本研究探究奥马珠单抗对支气管哮喘大鼠肺功能及气道重塑的影响,以期临床有效防治支气管哮喘患者气道

重塑,改善肺功能提供一定理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 50 只 SPF 级 SD 雄性大鼠,8 周龄,体重 185 ~ 220 g,平均 (205 ± 15) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。实验动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0011,实验动物使用许可证号:SYXK(京)2017-0033。

1.1.2 主要试剂 奥马珠单抗(批准文号 S20170042,瑞士 Novartis Pharma Stein AG 公司,规格:150 mg/瓶),卵白蛋白(Ovalbumin, OVA)(上海钰博生物科技有限公司),百日咳杆菌(武汉艾美捷科技有限公司),苏木精-伊红(Hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(上海一研生物科技有限公司),兔抗鼠

转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、Smad同源物3 (Smad homolog 3, Smad3)、磷酸化Smad同源物3 (phosphorylated-Smad homolog 3, p-Smad3)、Ⅲ型胶原蛋白 (type Ⅲ collagen, Collagen Ⅲ) 及 β -肌动蛋白 (β -actin) 多克隆抗体、山羊抗兔二抗均购自武汉亚科因生物技术有限公司。

1.1.3 主要仪器 超速离心机 (型号: Optima™ XPN, 深圳贝克曼库尔特生物科技有限公司), 组织匀浆机 (型号: TENLIN-A 型, 江苏天祥仪器有限公司), 动物呼吸机 (型号: JT3/TKR-200C 型, 北京华西科创科技有限公司), 光学显微镜 (型号: E100 型, 上海普赫生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组及模型复制 将40只大鼠分别置于气雾装置内, 4% OVA 溶液进行恒压喷雾引喘, 观察大鼠哮喘潜伏期 (即从喷雾开始到哮喘发作的时间), 一般 ≤ 150 s, > 150 s 则认为不敏感, 不予选用。将36只预选合格的大鼠随机分为模型组及低、中、高剂量组, 每组9只; 取剩余10只正常大鼠为对照组。其中模型组及低、中、高剂量组大鼠以1 mL 10% OVA 溶液、氢氧化铝干粉100 mg、灭活百日咳杆菌疫苗 (5×10^9 /个, 2 mL) 腹腔注射致敏, 2周后将大鼠置于透明密闭容器中并给予30 mL 1% OVA 溶液雾化吸入激发 (20 min/次), 连续3 d后再次激发1次, 激发前腹腔注射2 mL 生理盐水, 连续4周。当大鼠出现呼吸加快、口唇发绀、痉肌痉挛、点头呼吸及站立不稳等为激发成功^[5]。对照组以生理盐水替代OVA 1 mL 腹腔注射及OVA 3 mL 雾化吸入, 其余操作同模型组。

1.2.2 药物干预 根据动物药物换算公式^[6]、按成人推荐量75~600 mg/d 中的400 mg/d, 以体重60 kg 计算, 约为6.66 mg/(kg·d) 的6.3倍设置低、中、高分别为等效剂量的2倍、4倍、8倍 [83.16、166.32、332.64 mg/(kg·d)] 对大鼠进行腹腔注射, 连续2周。模型组及对照组于同时间腹腔注射等量生理盐水。

1.2.3 肺功能检测 药物干预结束后, 各组大鼠以4%水合氯醛腹注射麻醉, 取仰卧位, 气管切口置入肺功能检测系统。连呼吸机, 呼吸比20:10, 呼吸频率65次/min, 以30 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098) kPa 压力控制方式检测用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、肺动态顺应性 (dynamic compliance, Cdyn)、呼

气峰值流速 (peak expiratory flow rate, PEF)^[7]。

1.2.4 样本采集 各组大鼠于肺功能检测结束后断颈处死, 取双侧肺组织, 其中左肺组织以4%多聚甲醛固定24 h, 常规乙醇脱水、石蜡包埋过夜、连续切片 (6 μ m 厚), 用于HE染色及气道壁厚度测定; 右肺组织于-80℃保存, 用于蛋白检测。

1.2.5 HE染色观察大鼠肺组织病理改变 取各组大鼠左肺组织切片, 脱蜡复水、二甲苯透明后, 按照HE染色试剂盒说明书进行染色, 中性树胶封片, 光学显微镜观察并采集图片, 使用Image-Pro Plus 6.0 图像处理软件测定气道壁内外径、平滑肌层、网状基底膜厚度^[8]。

1.2.6 Western blotting测定各组大鼠肺组织TGF- β_1 /Smad3通路蛋白的表达 取各组大鼠右肺组织并制备匀浆, 裂解, 孵育20 min, 3 000 r/min 离心10 min, 离心半径8 cm, 取上清液, 测定蛋白总量。取20 μ g 与等量上样缓冲液混匀, 沸水浴变性, 电泳、转膜, 5% 脱脂奶粉封闭2 h, 冲洗后加入TGF- β_1 、p-Smad3、Smad3、Collagen Ⅲ 及内参 β -actin 作为一抗 (1:500), 4℃孵育过夜, 洗涤后加入山羊抗兔二抗 (1:1 000), 37℃、1.5 h, 显影、定影, 以蛋白条带灰度值计算目标基因蛋白相对表达量^[9]。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0 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SNK- q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肺功能比较

对照组、模型组及低、中、高剂量组大鼠FVC、Cdyn、PEF 比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 模型组及低、中、高剂量组FVC、Cdyn、PEF 降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 低、中、高剂量组FVC、Cdyn、PEF 升高 ($P < 0.05$); 与低剂量组比较, 中、高剂量组FVC、Cdyn、PEF 升高 ($P < 0.05$); 与中剂量组比较, 高剂量组FVC、Cdyn、PEF 升高 ($P < 0.05$)。见表1。

2.2 各组大鼠肺组织病理改变

HE染色结果显示, 对照组大鼠支气管周围未见明显炎症反应, 未发现炎症细胞浸润及杯状细胞异常增生和黏液分泌, 气道平滑肌层及基底膜层厚

表 1 各组大鼠肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FVC/mL	Cdyn/(mL/cmH ₂ O)	PEF/(mL/s)
对照组	10	14.78 ± 2.22	0.58 ± 0.09	32.87 ± 1.89
模型组	9	4.36 ± 0.66 ^①	0.12 ± 0.02 ^①	11.79 ± 1.77 ^①
低剂量组	9	6.79 ± 1.02 ^{①②}	0.25 ± 0.04 ^{①②}	15.62 ± 2.35 ^{①②}
中剂量组	9	8.89 ± 1.33 ^{①②③}	0.37 ± 0.06 ^{①②③}	20.55 ± 3.09 ^{①②③}
高剂量组	9	11.22 ± 1.69 ^{①②③④}	0.46 ± 0.07 ^{①②③④}	25.78 ± 4.43 ^{①②③④}
<i>F</i> 值		67.255	78.535	80.378
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, *P* < 0.05; ②与模型组比较, *P* < 0.05; ③与低剂量组比较, *P* < 0.05; ④与中剂量组比较, *P* < 0.05。

度均匀;模型组大鼠支气管壁周围有较多炎症细胞浸润,气道黏膜上皮细胞脱落,气道平滑肌层和网状基底膜层明显增厚,可见上皮下胶原沉积及纤维化;与模型组比较,低、中、高剂量组大鼠上述组织病理学变化有所改善,且改善程度呈剂量依赖性。见图 1。

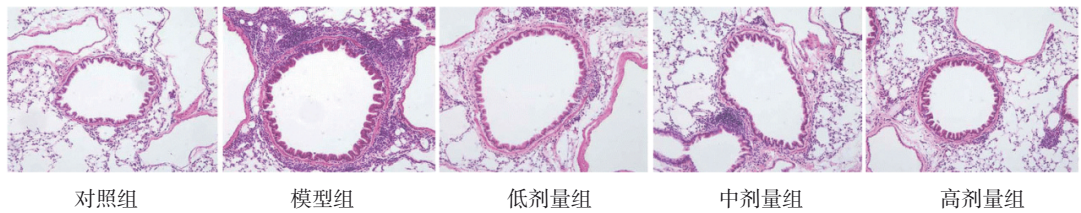


图 1 各组大鼠肺组织病理学变化 (HE 染色 × 200)

2.3 各组大鼠肺组织气道壁厚度比较

对照组、模型组及低、中、高剂量组大鼠肺组织气道壁内外径比值、平滑肌层厚度、基底膜层厚度比较,经方差分析,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。与对照组比较,模型组及低、中、高剂量组肺组织气道壁内外径比值降低(*P* < 0.05),平滑肌层和基底膜层厚度增加(*P* < 0.05);与模型组比较,低、中、高剂量组肺组织气道壁内外径比值升高(*P* < 0.05),平滑肌层和基底膜层厚度减少(*P* < 0.05);与低剂量组比较,中、高剂量组肺组织气道壁内外径比值升高(*P* < 0.05),平滑肌层和基底膜层厚度减少(*P* < 0.05);与中剂量组比较,高剂量组肺组织气道壁内外径比值升高(*P* < 0.05),平滑肌层和基底膜层厚度减少(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 各组大鼠肺组织气道壁厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	气道壁内外径比值	平滑肌层厚度/ μm	基底膜层厚度/ μm
对照组	10	0.93 ± 0.14	9.01 ± 1.35	9.75 ± 1.45
模型组	9	0.45 ± 0.07 ^①	20.33 ± 3.05 ^①	18.67 ± 2.81 ^①
低剂量组	9	0.52 ± 0.08 ^{①②}	17.60 ± 2.56 ^{①②}	16.03 ± 2.45 ^{①②}
中剂量组	9	0.66 ± 0.10 ^{①②③}	15.03 ± 2.26 ^{①②③}	14.01 ± 2.11 ^{①②③}
高剂量组	9	0.76 ± 0.12 ^{①②③④}	13.16 ± 1.98 ^{①②③④}	11.87 ± 1.79 ^{①②③④}
<i>F</i> 值		30.792	33.550	24.360
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, *P* < 0.05; ②与模型组比较, *P* < 0.05; ③与低剂量组比较, *P* < 0.05; ④与中剂量组比较, *P* < 0.05。

2.4 各组大鼠肺组织 TGF- β_1 /Smad3 通路蛋白相对表达量比较

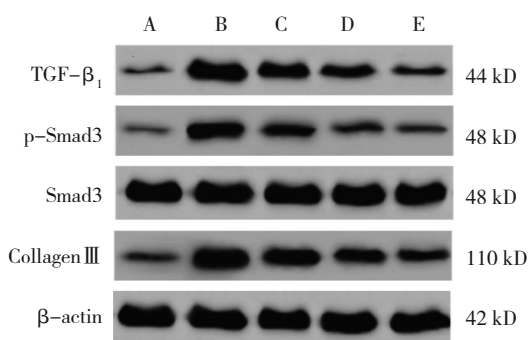
对照组、模型组及低、中、高剂量组大鼠肺组织 TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen III 蛋白相对表达量比较,经方差分析,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。与对照组比较,模型组及低、中、高剂量组肺组织

TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen III 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较,低、中、高剂量组肺组织 TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen III 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$)；与低剂量组比较,中、高剂量组肺组织 TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen III 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$)；与中剂量组比较,高剂量组肺组织 TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen III 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$)。见表 3 和图 2。

表 3 各组大鼠肺组织 TGF- β_1 /Smad3 通路蛋白
相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF- β_1	p-Smad3/Smad3	Collagen III
对照组	10	0.16 $\pm$ 0.03	0.20 $\pm$ 0.03	0.19 $\pm$ 0.03
模型组	9	1.21 $\pm$ 0.19 ^①	0.87 $\pm$ 0.12 ^①	1.23 $\pm$ 0.19 ^①
低剂量组	9	0.95 $\pm$ 0.15 ^{①②}	0.60 $\pm$ 0.09 ^{①②}	0.97 $\pm$ 0.16 ^{①②}
中剂量组	9	0.71 $\pm$ 0.11 ^{①②③}	0.43 $\pm$ 0.07 ^{①②③}	0.71 $\pm$ 0.11 ^{①②③}
高剂量组	9	0.50 $\pm$ 0.08 ^{①②③④}	0.27 $\pm$ 0.05 ^{①②③④}	0.45 $\pm$ 0.07 ^{①②③④}
F 值		101.347	111.715	68.028
P 值		0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, $P < 0.05$ ；②与模型组比较, $P < 0.05$ ；③与低剂量组比较, $P < 0.05$ ；④与中剂量组比较, $P < 0.05$ 。



A:对照组; B:模型组; C:低剂量组; D:中剂量组; E:高剂量组

图 2 各组大鼠肺组织 TGF- β_1 /Smad3 通路蛋白电泳图

3 讨论

支气管哮喘可导致不可逆性气流阻塞从而增加气道阻力、加重气道高反应性,导致肺功能低下^[10]。气道炎症长期反复发作,反复修复,最终导致组织增生、气道壁结构改变,最终发生重塑。干预气道重塑有助于改善患者肺功能并提高生活质量,因此有效防治气道重塑对于改善支气管患者肺功能有重要临床意义。有研究表明,气道重塑发生机制复杂,治疗难度较大,目前临床尚无有效防治措施。奥马珠单抗是 IgE 单克隆抗体,对中重度支气

管哮喘控制效果较好。

FVC 是最大呼气后用最大努力快速呼气所能呼出的全部气量,FVC 降低说明患者出现呼吸障碍;Cdyn 指在呼吸周期中气流未阻断时单位压力改变引起的肺容积改变;PEF 是指 FVC 测定过程中,呼气流量最快时的瞬间流速,反映呼吸肌的力量及气道有无阻塞,目前临床多采用以上指标评价肺功能^[11-12]。本研究结果显示,与对照组比较,模型组 FVC、Cdyn、PEF 降低,但奥马珠单抗药物干预后,大鼠 FVC、Cdyn、PEF 在一定程度上升高,说明奥马珠单抗可能对支气管哮喘大鼠肺功能有一定改善作用。气道重塑主要表现为气道壁增厚、细胞外基质及胶原沉积等^[13]。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠肺组织气道壁内外径比值降低,平滑肌层和基底膜层厚度增加,当以奥马珠单抗进行药物干预后,大鼠气道壁内外径比值、平滑肌层和基底膜层厚度均得以改善,说明奥马珠单抗可能通过抑制气道重塑,改善大鼠肺功能。

TGF- β_1 /Smad3 通路信号主要由 TGF- β_1 受体及 Smad3 信号蛋白实现胞内传递,TGF- β_1 通过与细胞膜上 TGF- β_1 受体结合进一步激活下游信号通路,并使下游因子 Smad3 发生磷酸化,最终诱导细胞外基质蛋白的合成及表达,从而促进胶原蛋白 Collagen III 等的沉积。有研究表明,胶原沉积的增加是气道重塑的主要病理改变^[14-16]。史雅旭等^[17]研究显示,抑制 TGF- β /Smad 通路活化可抑制哮喘大鼠气道重塑。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠肺组织 TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen III 蛋白相对表达量升高,但奥马珠单抗药物干预后,大鼠肺组织 TGF- β_1 、p-Smad3/Smad3、Collagen III 蛋白相对表达量均一定程度降低,呈剂量依赖性。说明奥马珠单抗可能通过抑制 TGF- β_1 /Smad3 通路活化,抑制大鼠气道胶原沉积,从而抑制支气管哮喘大鼠气道重塑,最终改善大鼠肺功能。

综上所述,奥马珠单抗可抑制支气管哮喘大鼠气道重塑,改善肺功能,其作用可能是通过抑制 TGF- β_1 /Smad3 通路活化实现的,本研究为临床有效防治哮喘患者气道重塑,改善患者肺功能提供一定理论依据。然而本研究未能明确奥马珠单抗对 TGF- β_1 /Smad3 通路的具体调控作用,后期应进行深入阐述。

参 考 文 献 :

- [1] MANDLIK D S, MANDLIK S K. New perspectives in bronchial asthma: pathological, immunological alterations, biological targets, and pharmacotherapy[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(6): 521-544.
- [2] ZHAO X, YU F Q, HUANG X J, et al. Azithromycin influences airway remodeling in asthma via the PI3K/Akt/MTOR/HIF-1 α /VEGF pathway[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(5): 1079-1088.
- [3] KARDAS G, KUNA P, PANEK M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1134.
- [4] 虞琳, 张慧珊, 赵欣, 等. 奥马珠单抗治疗儿童中重度变应性哮喘疗效及安全性病例系列研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(8): 617-621.
- [5] 颜玺, 郭亚蕾, 薛中峰. 海南苍耳子挥发油对支气管哮喘大鼠气道重塑及肺组织 III 型前胶原含量的影响[J]. 吉林中医药, 2019, 39(6): 777-779.
- [6] 周盼盼, 杨如意. 四味余甘子方对高脂血症大鼠 FFA、CETP 及 ABCA1 影响的实验研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(6): 1196-1201.
- [7] YU X L, ZHANG Y X, YANG X H, et al. The influence of BuqiHuoxueTongluo formula on histopathology and pulmonary function test in bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 8903021.
- [8] LI J J, CHEN Q, HE X H, et al. Dexmedetomidine attenuates lung apoptosis induced by renal ischemia-reperfusion injury through α 2AR/PI3K/Akt pathway[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 78.
- [9] HE H J, CAO L H, WANG Z, et al. Sinomenine relieves airway remodeling by inhibiting epithelial-mesenchymal transition through downregulating TGF- β_1 and Smad3 expression *in vitro* and *in vivo*[J]. Front Immunol, 2021, 12: 736479.
- [10] KE Q, YANG L, CUI Q H, et al. Ciprofibrate attenuates airway remodeling in cigarette smoke-exposed rats[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2020, 271: 103290.
- [11] 乔梁, 胡山岗, 李荣霞. 基于 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路探讨温阳化饮方对支气管哮喘寒饮蕴肺证大鼠的作用机制[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 93-100.
- [12] 李艳, 高俊刚, 郭佑民, 等. 支气管炎型和肺气肿型 COPD 患者 CT 定量指标及肺功能的纵向变化研究[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(6): 1104-1107.
- [13] 刘敏, 王艺颖, 简鼎, 等. 维替泊芬在实验性哮喘气道重塑中的作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(8): 745-755.
- [14] 苏军, 荆晶. 基于 TGF- β_1 /Smad 信号通路探讨芪白平肺方对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰瘀阻肺证)患者诱导痰炎症因子及气道重塑的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(6): 81-85.
- [15] JIA X L, XIAO C, SHENG D Q, et al. TRPV4 mediates cardiac fibrosis via the TGF- β_1 /Smad3 signaling pathway in diabetic rats[J]. Cardiovasc Toxicol, 2020, 20(5): 492-499.
- [16] 熊周璇, 吴婉柳, 肖振亚, 等. 补肺益肾方对 COPD 大鼠气道胶原沉积及肺组织 Notch4、Hes1 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 21-25.
- [17] 史雅旭, 戴曦, 王丽娇, 等. 川芎嗪调节 TGF- β /Smad 信号通路对哮喘小鼠气道炎症和气道重塑的影响[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 20-26.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 杨文平, 李刚, 亓玉心, 等. 奥马珠单抗对支气管哮喘大鼠肺功能及气道重塑的影响及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 16-21.

Cite this article as: YANG W P, LI G, QI Y X, et al. Effects of omalizumab on pulmonary function and airway remodeling in asthmatic rats and the underlying mechanisms[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(14): 16-21.