

人参皂苷 Rb1 介导 TLR3/TRIF 信号通路对哮喘大鼠的抗炎作用机制

吴倩¹ 郑秀花¹ 刘亚丽² (1 河南护理职业学院内科教研室,河南 安阳 455000;2 平顶山学院医学院)

〔摘 要〕 目的 探讨人参皂苷 Rb1 介导 Toll 样受体(TLR)3/β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TRIF)信号通路对哮喘大鼠模型抗炎作用的影响。方法 80 只 SD 大鼠随机分成 5 组:对照组、模型组、地塞米松组(1 mg/kg)、人参皂苷 Rb1 低剂量组(100 mg/kg)、人参皂苷 Rb1 高剂量组(200 mg/kg),每组 16 只。模型组、地塞米松组、人参皂苷 Rb1 低、高剂量组建立哮喘大鼠模型,建模成功后地塞米松组、人参皂苷 Rb1 低、高剂量组给予相应药物灌胃,对照组及模型组给予等量的生理盐水灌胃,每天 1 次,连续给药 14 d。末次给药后 24 h,测定大鼠血液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、动脉血氧分压(PaO₂)水平,计算大鼠肺/体比值,苏木素-伊红(HE)染色观察肺组织病理学变化,实时荧光定量 PCR 及蛋白免疫印迹法测定大鼠肺组织中 TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达水平。结果 与对照组比较,模型组大鼠肺/体比值、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平、TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达水平明显升高,PaO₂ 水平明显降低($P<0.05$);与模型组比较,地塞米松组、人参皂苷 Rb1 低、高剂量组大鼠肺/体比值、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平、TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达水平降低,PaO₂ 水平升高($P<0.05$);且人参皂苷 Rb1 高剂量组大鼠肺/体比值、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平、TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达水平低于人参皂苷 Rb1 低剂量组,PaO₂ 水平高于人参皂苷 Rb1 低剂量组($P<0.05$);与地塞米松组比较,人参皂苷 Rb1 低剂量组大鼠肺/体比值、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平、TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达升高,PaO₂ 水平降低($P<0.05$);人参皂苷 Rb1 高剂量组与地塞米松组上述指标差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 人参皂苷 Rb1 能够减轻哮喘模型大鼠肺部炎症反应,其机制可能与人参皂苷 Rb1 抑制哮喘大鼠肺部 TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达水平进而抑制 TLR3/TRIF 信号通路的激活有关。

〔关键词〕 人参皂苷 Rb1;TLR3/TRIF 信号通路;哮喘;抗炎作用
〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9202(2022)02-0391-05;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.035

The anti-inflammatory effect of Ginsenoside Rb1 in rats with asthma mediated by TLR3/TRIF signaling pathway

WU Qian,ZHENG Xiu-Hua,LIU Ya-Li.
Department of Internal Medicine, Henan Vocational College of Nursing, Anyang 455000, Henan, China

〔Abstract〕 Objective To explore the anti-inflammatory effect of Ginsenoside Rb1 in rats with asthma mediated by Toll-like receptor (TLR)3/TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β (TRIF) signaling pathway. **Methods** 80 SD rats were randomly divided into 5 groups: control group, model group, dexamethasone group (1 mg/kg), Ginsenoside Rb1 low dose group (100 mg/kg), Ginsenoside Rb1 high dose group (200 mg/kg), 16 in each group. The rats in the model group, dexamethasone group and Ginsenoside Rb1 low and high dose group were used to establish asthma model. After modeling, the rats in the dexamethasone group, Ginsenoside Rb1 low and high dose group were given corresponding drugs by gavage, the rats in the control group and model group were given corresponding volumes of normal saline, once a day for 14 consecutive days. 24 h after the last administration, lymphocyte, eosinophils and arterial partial pressure of oxygen(PaO₂) were measured, the lung/body ratio was calculated, hematoxylin eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of lung tissue, the mRNA and protein expressions of TLR3 and TRIF in rat lung tissue were measured by real-time fluorescence quantitative PCR and Western blot. **Results** Compared with the control group, the lung/body ratio, lymphocyte, eosinophil, neutrophil level, TLR3, TRIF mRNA and protein expression level in the model group were significantly increased, while the PaO₂ level significantly decreased($P<0.05$). Compared with the model group, the lung/body ratio, lymphocyte, eosinophil, neutrophil level, TLR3, TRIF mRNA and protein expression level in dexamethasone group, Ginsenoside Rb1 low and high dose group were decreased, while the PaO₂ level increased($P<0.05$). And the lung/body ratio, lymphocyte, eosinophil, neutrophil level, TLR3, TRIF mRNA and protein expression level in the Ginsenoside Rb1 high dose group were lower than those in the Ginsenoside Rb1 low dose group, and the PaO₂ level was higher than that in the Ginsenoside Rb1 low dose group($P<0.05$). Compared with dexamethasone group, the lung/body ratio, lymphocyte, eosinophil, neutrophil level, TLR3, TRIF mRNA and protein expression

基金项目:国家自然科学基金委员会资助项目(81603126)
第一作者:吴倩(1982-),女,讲师,主要从事基础医学研究。

level in the Ginsenoside Rb1 low dose group were increased, while PaO_2 level decreased ($P < 0.05$). There was no significant difference between Ginsenoside Rb1 high dose group and dexamethasone group ($P > 0.05$). **Conclusions** Ginsenoside Rb1 could reduce the pulmonary inflammatory response in asthmatic rats. The mechanism may be related to Ginsenoside Rb1 inhibiting the expression of TLR3, TRIF mRNA and protein in the lung of asthmatic rats and then inhibiting the activation of TLR3/TRIF signaling pathway.

【Key words】 Ginsenoside Rb1; TLR3/TRIF signaling pathway; Asthma; Anti-inflammatory effect

哮喘是一种高度流行的慢性呼吸道疾病,严重危害人类健康,由于哮喘的发病机制尚未明确,目前的治疗只能控制症状^[1,2]。进一步阐明哮喘的发病机制并寻求更有效的治疗方法是目前研究的热点。气道炎症反应是哮喘的重要病理特征,并且是不可逆气流阻塞的病理基础^[3,4]。气道平滑肌细胞(ASMC)的炎症和肥大导致的气道平滑肌质量增加在哮喘气道高反应性和重塑的病理生理中起重要作用。Toll 样受体(TLR)3 可识别细菌、病毒、真菌病原体的配体,一旦识别出特定的致病性配体,信号转导级联就会被几个衔接分子激活^[5]。含 Toll 样/白细胞介素-1 受体(TIR)结构域的 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TRIF)是髓样分化因子(MyD)88 独立反应的衔接分子^[6,7]。TLR3 是病毒合成产生的双链 RNA 的受体,并且 TLR3 激活会导致以干扰素产生为特征的抗病毒反应及核因子(NF)- κ B、干扰素调节因子(IRF)3 信号转导^[8]。人参皂苷 Rb1 是一种固醇类化合物主要存在于人参属药材中,被广泛用于脑血管病、冠心病的治疗^[9,10],但其在哮喘疾病中的效果尚未有研究。本研究拟探讨人参皂苷 Rb1 介导 TLR3/TRIF 信号通路对哮喘大鼠模型的抗炎作用机制,为哮喘的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 80 只 SPF 级 SD 大鼠,雌雄各半,8 周龄,体重 190 ~ 220 g,由重庆医科大学动物实验中心提供,动物生产许可证号:SCXK(渝)2018-0013,动物使用许可证号:SYXK(渝)2018-0017,动物质量合格证号:2020031607,将大鼠圈养在温度为 20 ~ 25℃,相对湿度为 50% ~ 70% 的无病原笼中,自由饮食、饮水。

1.2 主要试剂及仪器 人参皂苷 Rb1(原料药,纯度 99%,河南莱尔茵生物科技有限公司,批号 SAS20191013);地塞米松(广东华南药业集团有限公司,规格 0.75 mg/片,批号 20191217);卵白蛋白、氢氧化铝凝胶(美国 Sigma-Aldrich 公司,批号 L10114、L10274);Trizol 试剂、反转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司,批号 15596-026、10296-010);SYBR Green qPCR Mix 荧光定量 PCR 试剂盒(广州东盛生

物科技有限公司,批号 SJ6038-5);放射免疫沉淀分析缓冲液、聚偏二氟乙烯膜、TBST 缓冲液(上海羽朵生物科技有限公司,批号 DF2014、DF2039、DF3604);羊抗鼠 TLR3、TRIF、 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(美国 Abcam 公司,批号 ab65498、ab25418、ab10013);辣根过氧化物酶耦联的二抗、电化学发光(ECL)试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号 A0192、DS2011);全自动血液分析仪(日本希森美康公司,型号 XS-500i);血气分析仪(德国西门子公司,型号 Rapidlab 800);显微镜(北京京昊永成商贸有限公司,型号 JS-750T);实时荧光定量 PCR 仪(英潍捷基上海贸易有限公司,型号 7300Plus);凝胶成像仪(上海嘉鹏科技有限公司,型号 ZF-388)。

1.3 动物分组、造模及给药 将大鼠按随机数表法分成 5 组:对照组、模型组、地塞米松组(1 mg/kg)^[11]、人参皂苷 Rb1 低剂量组(100 mg/kg)、人参皂苷 Rb1 高剂量组(200 mg/kg)^[12],每组 16 只。除对照组外,其余各组大鼠分别于第 1 天和第 8 天腹腔注射氢氧化铝凝胶(20 mg)和 10% 卵白蛋白(20 μ g)溶液 0.2 ml,第 15 天起开始每天雾化吸入 2% 的卵白蛋白溶液 30 min 诱发哮喘,每天 1 次,持续 14 d,当大鼠出现前肢挠鼻、呛咳、呼吸加快、呼吸幅度加大、腹肌抽搐、行动迟缓等表示激发成功^[13]。对照组大鼠第 1 天和第 8 天腹腔注射 0.2 ml 生理盐水,第 15 天起每天雾化吸入生理盐水。从第 15 天开始,每日雾化后,地塞米松组大鼠灌胃 1 mg/kg 的地塞米松,人参皂苷 Rb1 低、高剂量组大鼠分别灌胃 100 mg/kg、200 mg/kg 的人参皂苷 Rb1,对照组和模型组大鼠灌胃等量生理盐水,灌胃体积均为 10 ml/kg,每天 1 次,连续给药 14 d。

1.4 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、动脉血氧分压(PaO_2)、肺/体比值水平测定 末次给药后 24 h 处死大鼠,收集大鼠腹主动脉血液样品,采用全自动血液分析仪测定淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平;使用血气分析仪测定血液样品中 PaO_2 水平;获取大鼠完整双肺组织,称量肺湿重,计算肺/体比值,肺/体比值 = 肺湿重(mg)/大鼠体重(g) $\times 100\%$ 。

1.5 大鼠肺组织病理学观察 取大鼠右肺部分肺组织制成石蜡切片,常规苏木素-伊红(HE)染色,在显微镜下观察肺组织病理学变化。

1.6 实时荧光定量 PCR 法测定大鼠肺组织中 TLR3、TRIF mRNA 表达水平 将部分肺组织匀浆化,Trizol 试剂提取肺组织中总 RNA,采用高容量 cDNA 反转录试剂盒将 2 μg 总 RNA 反转录为 cDNA,使用 SYBR Green qPCR Mix 试剂进行定量 PCR。引物由武汉金开瑞生物工程有限公司合成,引物序列如下:TLR3 正向 5'-CTTCCTCCCTTTAACT-TATCCATTAC-3', TLR3 反向 5'-GCCTTCCTCCAC-CATTACCAACAATGA-3'; TRIF 正向 5'-ATGATGAG-CAGCATTGTACAGG-3'; TRIF 反向 5'-GCAGGGTC-CGAGGTATTTCGTAC-3'; β-actin 正向 5'-CTGTG-TACTGAGCATTTCCTGTGACT-3', β-actin 反向 5'-AGCCTCCTGTAGAGCTGTGACTGAA-3'。PCR 循环条件如下:95℃ 持续 5 min,然后进行 40 个循环(95℃ 30 s,60℃ 20 s,72℃ 20 s)。反应体系:正向引物 1 μl、反向引物 1 μl、cDNA 2 μl、SYBR Green qPCR Mix 3 μl、双蒸水(ddH₂O)8 μl。使用 β-actin 进行标准化,2^{-ΔΔCt} 法计算 TLR3、TRIF mRNA 表达水平。

1.7 蛋白免疫印迹法测定大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达水平 将部分肺组织匀浆化,使用放射免疫沉淀分析缓冲液从肺组织中提取总蛋白,蛋白定量试剂盒测定蛋白质浓度,并进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,将分离的蛋白质转移到聚偏二氟乙烯膜上,在室温下用 5% 脱脂牛奶将膜封闭 1 h,在 TBST 缓冲液中洗涤 3 次,然后与 TLR3(1:1 000)、TRIF(1:1 000)、β-actin(1:1 000)一抗在 4℃ 孵育过夜,将膜与二抗(1:5 000)在室温下孵育 2 h,采用 ECL 试剂盒显色,在凝胶成像仪中观察蛋白条带并拍照。

1.8 统计学分析 采用 SPSS20.0 软件进行单因素方差分析、SNK-*q* 检验。

2 结果

2.1 各组大鼠肺/体比值、PaO₂ 水平比较 与对照组比较,模型组大鼠肺/体比值明显升高,PaO₂ 水平明显降低(*P*<0.05);与模型组比较,地塞米松组、人参皂苷 Rb1 低、高剂量组大鼠肺/体比值显著降低,PaO₂ 水平显著升高(*P*<0.05);且人参皂苷 Rb1 高剂量组大鼠肺/体比值显著低于人参皂苷 Rb1 低剂量组,PaO₂ 水平显著高于人参皂苷 Rb1 低剂量组(*P*<0.05);与地塞米松组比较,人参皂苷 Rb1 低剂

量组大鼠肺/体比值显著升高,PaO₂ 水平显著降低(*P*<0.05);人参皂苷 Rb1 高剂量组与地塞米松组大鼠肺/体比值、PaO₂ 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 各组肺/体比值、PaO₂ 水平比较($\bar{x}\pm s$, *n*=16)

组别	肺/体比值(%)	PaO ₂ (mmHg)
对照组	4.85±0.18	123.54±10.36
模型组	10.15±0.23 ¹⁾	70.25±8.21 ¹⁾
地塞米松组	5.58±0.18 ²⁾	115.36±8.96 ²⁾
人参皂苷 Rb1 低剂量组	8.59±0.21 ²⁾³⁾	85.48±8.54 ²⁾³⁾
人参皂苷 Rb1 高剂量组	5.51±0.20 ²⁾⁴⁾	113.54±9.14 ²⁾⁴⁾

与对照组比较:1)*P*<0.05;与模型组比较:2)*P*<0.05;与地塞米松组比较:3)*P*<0.05;与人参皂苷 Rb1 低剂量组比较:4)*P*<0.05;下同

2.2 各组大鼠血液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平比较 与对照组比较,模型组大鼠血液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平明显升高(*P*<0.05);与模型组比较,地塞米松组、人参皂苷 Rb1 低、高剂量组大鼠血液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平显著降低(*P*<0.05);且人参皂苷 Rb1 高剂量组大鼠血液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平显著低于人参皂苷 Rb1 低剂量组(*P*<0.05);与地塞米松组比较,人参皂苷 Rb1 低剂量组大鼠血液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平显著升高(*P*<0.05);人参皂苷 Rb1 高剂量组与地塞米松组大鼠血液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 各组大鼠肺组织 HE 染色比较 对照组肺泡结构无异常;模型组气道异常狭窄,炎症细胞浸润明显,平滑肌增厚明显;地塞米松组、人参皂苷 Rb1 高剂量组肺泡结构基本正常,气道上皮细胞增生明显减轻,管腔大小正常,有少量炎症细胞浸润;人参皂苷 Rb1 低剂量组管腔狭窄,有炎症细胞浸润。见图 1。

2.4 各组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF mRNA 表达水平比较 与对照组比较,模型组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF mRNA 表达水平明显升高(*P*<0.05);与模型组比较,地塞米松组、人参皂苷 Rb1 低、高剂量组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF mRNA 表达水平显著降低(*P*<0.05);且人参皂苷 Rb1 高剂量组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF mRNA 表达水平显著低于人参皂苷 Rb1 低剂量组(*P*<0.05);与地塞米松组比较,人参皂苷 Rb1 低剂量组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF

mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$); 人参皂苷 Rb1 高剂量组与地塞米松组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF

mRNA 表达水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组血液淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞水平及肺组织中 TLR3、TRIF mRNA 比较 ($\bar{x}\pm s, n=16$)					
组别	淋巴细胞 (%)	嗜酸性粒细胞 (%)	中性粒细胞 (%)	TLR3 mRNA	TRIF mRNA
对照组	13.85±0.93	3.63±0.63	28.52±1.56	0.99±0.39	1.11±0.45
模型组	23.56±0.85 ¹⁾	18.74±0.95 ¹⁾	39.96±2.42 ¹⁾	5.45±0.41 ¹⁾	6.85±0.42 ¹⁾
地塞米松组	16.99±0.81 ²⁾	6.45±1.52 ²⁾	33.48±1.53 ²⁾	2.23±0.43 ²⁾	2.45±0.48 ²⁾
人参皂苷 Rb1 低剂量组	20.28±1.52 ²⁾³⁾	14.26±1.85 ²⁾³⁾	37.45±1.48 ²⁾³⁾	3.39±0.50 ²⁾³⁾	3.36±0.46 ²⁾³⁾
人参皂苷 Rb1 高剂量组	16.75±0.49 ²⁾⁴⁾	6.34±1.73 ²⁾⁴⁾	34.15±1.12 ²⁾⁴⁾	2.19±0.48 ²⁾⁴⁾	2.42±0.45 ²⁾⁴⁾

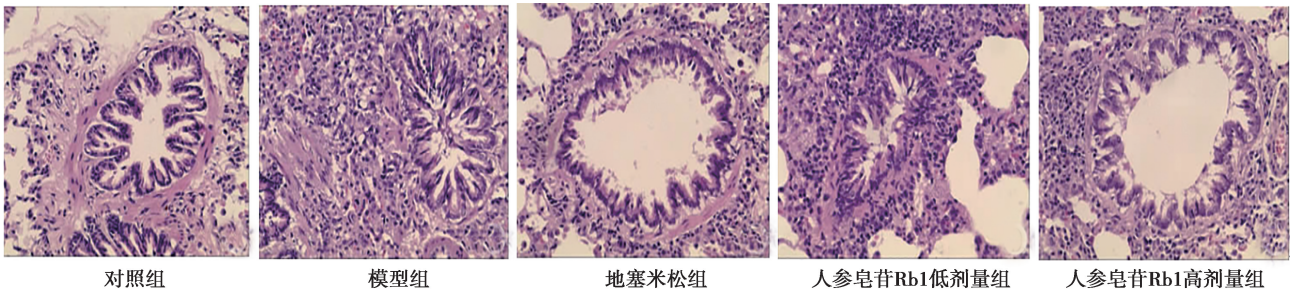
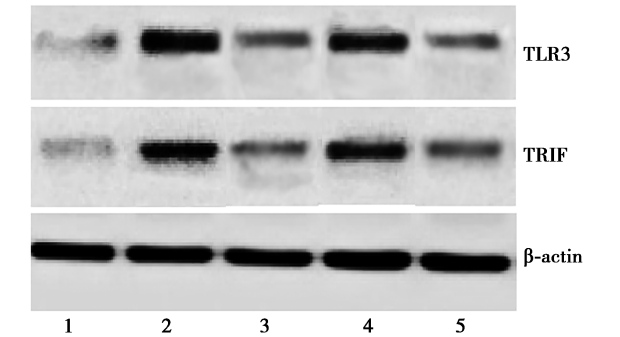


图 1 各组大鼠肺组织 (HE 染色, ×400)

2.5 各组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达水平比较 与对照组比较,模型组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达水平明显升高 ($P<0.05$);与模型组比较,地塞米松组、人参皂苷 Rb1 低、高剂量组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.05$);且人参皂苷 Rb1 高剂量组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达水平显著低于人参皂苷 Rb1 低剂量组 ($P<0.05$);与地塞米松组比较,人参皂苷 Rb1 低剂量组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.05$);人参皂苷 Rb1 高剂量组与地塞米松组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 2、表 3。



1~5: 对照组,模型组,地塞米松组,人参皂苷 Rb1 低剂量组,人参皂苷 Rb1 高剂量组

图 2 各组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达

表 3 各组大鼠肺组织中 TLR3、TRIF 蛋白表达水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=16$)		
组别	TLR3/ β -actin	TRIF/ β -actin
对照组	0.23±0.03	0.20±0.04
模型组	1.52±0.21 ¹⁾	1.43±0.19 ¹⁾
地塞米松组	0.57±0.08 ²⁾	0.56±0.10 ²⁾
人参皂苷 Rb1 低剂量组	1.03±0.17 ²⁾³⁾	0.92±0.15 ²⁾³⁾
人参皂苷 Rb1 高剂量组	0.55±0.09 ²⁾⁴⁾	0.58±0.11 ²⁾⁴⁾

3 讨论

哮喘是全球常见的炎性呼吸系统疾病,其特征是气道炎症、气道壁重塑和气道高反应性^[14]。气道炎症是气道壁重塑和气道高反应性的病理学基础。研究发现^[15],人参皂苷 Rb1 以剂量依赖的方式抑制细胞外信号调节激酶(ERK)的转导途径和人 ASMC 的增殖、炎症反应,从而防止气道重塑的发生。人参皂苷 Rb1 还可显著下调哮喘大鼠模型中 Ca^{2+} 通道蛋白的活性,对哮喘发挥预防和治疗作用^[16]。本研究结果说明人参皂苷 Rb1 减轻了哮喘模型大鼠肺部炎症反应,且人参皂苷 Rb1 高剂量组与地塞米松具有相似的效果。

TLR 在髓样和非髓样细胞(包括上皮细胞)上均表达。ASMC 细胞位于气道外表,除了提供物理屏障功能外,它们还通过促炎性细胞因子、趋化因子和抗菌肽介导对微生物产物的免疫反应。此外,ASMC 表达几种 TLR,并且可以在体外对 TLR2、

TLR3 和 TLR5 激动剂作出反应^[17]。研究表明, TLR3 在 ASMC 中表达, 并可以通过 MyD88 衔接分子介导气道炎症。TRIF 是 TLR3 的下游因子, 存在于哺乳动物呼吸系统的各个部分, 包括气管感觉神经、ASMC、上皮细胞、肺血管内皮细胞、肺动脉平滑肌细胞、黏膜下腺和炎性细胞。研究表明, TRIF 在咳嗽反射中起着至关重要的作用^[18]。当 TRIF 被激活时, 它诱导 Ca^{2+} 流入神经细胞, 导致膜去极化达到阈值电位, 进而导致支气管收缩、黏液分泌和咳嗽反射。此外, TRIF 通道激活引起的 Ca^{2+} 流入可能触发速激肽 (TK) 和降钙素基因相关肽 (CGRP) 在周围和中枢神经系统中的释放, 导致支气管收缩, 气管黏膜水肿和炎症细胞趋化因子生成。TRIF 通道与哮喘高度相关, 因为 TRIF 通道的遗传决定因素的水平 and 活性影响哮喘的发生病理生理过程。缺氧显著增加人肺动脉平滑肌细胞中 TRIF mRNA 和蛋白表达, 从而导致胞质 Ca^{2+} 浓度增加, 进而导致细胞过度增殖^[19,20]。本研究结果说明人参皂苷 Rb1 减轻哮喘大鼠肺部炎症反应的机制可能与其抑制肺组织中 TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达水平有关。

综上所述, 人参皂苷 Rb1 可降低哮喘模型大鼠肺部炎症反应, 其机制可能与人参皂苷 Rb1 抑制哮喘大鼠肺部 TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达水平进而抑制 TLR3/TRIF 信号通路的激活有关。

4 参考文献

- Voskamp AL, Kormelink TG, Wijk RG, *et al.* Modulating local airway immune responses to treat allergic asthma: lessons from experimental models and human studies [J]. *Semin Immunopathol*, 2020; 42 (5): 95-110.
- Kotoulas SC, Pataka A, Domvri K, *et al.* Acute effects of e-cigarette vaping on pulmonary function and airway inflammation in healthy individuals and in patients with asthma [J]. *Respirology*, 2020; 25 (10): 1037-45.
- Asano T, Kanemitsu Y, Takemura M, *et al.* Small airway inflammation is associated with residual airway hyperresponsiveness in Th2-high asthma [J]. *J Asthma*, 2020; 57 (9): 933-41.
- Hu Q, Jin L, Zeng J, *et al.* Tryptophan metabolite-regulated Treg responses contribute to attenuation of airway inflammation during specific immunotherapy in a mouse asthma model [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020; 16 (8): 1891-9.
- López AG, Bekiaris V, Luda KM, *et al.* Migration of murine intestinal dendritic cell subsets upon intrinsic and extrinsic TLR3 stimulation [J]. *Eur J Immunol*, 2020; 50 (10): 1525-36.
- Jiang L, Xu Z, Li H, *et al.* TAK 242 exerts a neuroprotective effect via

suppression of the TLR4/MyD88/TRIF/NF κ B signaling pathway in a neonatal hypoxic ischemic encephalopathy rat model [J]. *Mol Med Report*, 2020; 22 (2): 1440-8.

- Kirsebom FCM, Kausar F, Nuriev R, *et al.* Neutrophil recruitment and activation are differentially dependent on MyD88/TRIF and MAVS signaling during RSV infection [J]. *Mucosal Immunol*, 2019; 12 (5): 1244-55.
- Di PM, Filardo S, Alfano V, *et al.* Chlamydia trachomatis elicits TLR3 expression but disrupts the inflammatory signaling down-modulating NF κ B and IRF3 transcription factors in human Sertoli cells [J]. *J Biol Reg Homeos Ag*, 2020; 34 (3): 977-86.
- 杨春艳, 郭英, 李晨, 等. 人参皂苷 Rb1 对脑缺血大鼠 GFAP 及脑血流的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018; 24 (1): 119-23.
- 孔宏亮, 赵雨婷, 蒋玉昆, 等. 人参皂苷 Rb1 对心力衰竭大鼠线粒体膜电位的影响 [J]. *中国医药*, 2020; 15 (9): 1351-4.
- 冯高华, 刘美秀, 惠晓丹, 等. “平喘汤”对哮喘大鼠肺组织 EOS 凋亡及 Bax 蛋白表达的影响研究 [J]. *江苏中医药*, 2018; 50 (10): 71-4.
- 于宁, 宋因, 贾连群, 等. 人参皂苷 Rb1 对高脂血症大鼠肝脏细胞焦亡的影响及其可能机制 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019; 35 (7): 1283-8.
- 张伟, 袁斌, 程慧明, 等. 地塞米松对哮喘大鼠 T-bet/GATA-3 的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017; 33 (11): 1626-30.
- Zhu F, Wang Y, He G, *et al.* Different effects of acetyl-CoA carboxylase inhibitor TOFA on airway inflammation and airway resistance in a mice model of asthma [J]. *Pharmacol Rep*, 2020; 72 (4): 1011-20.
- Reza TM, Ahmad HS, Maryam H. Ginsenoside Rb1 exerts antidiabetic action on C2C12 muscle cells by leptin receptor signaling pathway [J]. *J Recept Sig Transd*, 2017; 37 (4): 370-8.
- Zhang J, Wang J, Wu X, *et al.* Ginsenoside Rb1 inhibits proliferation and promotes apoptosis by regulating HMGB1 in uterine fibroid cells [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019; 47 (1): 2967-71.
- Cheng W, Yan K, Chen Y, *et al.* ABCA1 inhibits PDGF - induced proliferation and migration of rat airway smooth muscle cell through blocking TLR2/NF- κ B/NFATc1 signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2018; 119 (9): 7388-96.
- Hiroki O, Osamu J, Seiji A, *et al.* Daily auricular stimulation with capsaicin ointment improved cough reflex sensitivity in elderly patients with dysphagia: a pilot study [J]. *Acta Otolaryngol*, 2020; 140 (3): 249-53.
- Xia X, Peng Y, Lei D, *et al.* Hypercapnia downregulates hypoxia-induced lysyl oxidase expression in pulmonary artery smooth muscle cells via inhibiting transforming growth factor β 1 signalling [J]. *Cell Biochem Funct*, 2019; 37 (3): 193-202.
- Zhang H, Chang Z, Mehmood K, *et al.* Calcium-sensing receptor arbitrates hypoxia-induced proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells via the G protein-PLC-IP3 pathway [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2019; 29 (1): 69-76.

[2020-07-08 修回]

(编辑 王一涵)