

当归对阴虚哮喘小鼠气道黏液高分泌及 TNF-α/NF-κB 信号通路的影响*

姚楠¹, 韦凌霞¹, 王志旺^{1,2Δ}, 丁茂鹏¹, 付晓艳¹, 庞亚蓉¹, 程小丽¹, 蔺兴遥^{1,2}, 邵晶^{1Δ}

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 兰州 730000)

【摘要】 目的:探讨当归对阴虚哮喘小鼠气道黏液高分泌及 TNF-α/NF-κB 信号通路的影响。**方法:**取 KM 小鼠随机分为空白对照组、模型对照组、氨溴索组、当归低、中、高剂量(2、4、8 g/kg)组($n=12$),采用卵蛋白与甲状腺片复制阴虚哮喘模型,观测当归对小鼠哮喘症状、IgE、TNF-α 以及肺组织 Muc5ac 与 NF-κB 表达的影响。**结果:**2、4、8 g/kg 当归能明显缓解阴虚哮喘小鼠的哮喘症状,降低血清 IgE 与 BALF 中 TNF-α 水平,抑制肺组织 Muc5ac 与 NF-κB 的过度表达。**结论:**当归具有明显的平喘作用,抑制 TNF-α/NF-κB 信号通路而缓解气道黏液高分泌是其平喘的作用机制之一。

【关键词】 当归; 阴虚哮喘; 小鼠; 黏液高分泌; α-肿瘤坏死因子 (TNF-α); NF-κB

【中图分类号】 R562.25, R285.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1000-6834(2020)02-097-005

【DOI】 10.12047/j.cjap.5871.2020.022

Effects of *Radix Angelicae Sinensis* on airway mucus hypersecretion and the TNF-α/NF-κB signaling pathway in Yin-deficiency asthmatic mice

YAO Nan¹, WEI Ling-xia¹, WANG Zhi-wang^{1,2Δ}, DING Mao-peng¹, FU Xiao-yan¹, PANG Ya-rong¹,
CHENG Xiao-li¹, LIN Xing-yao^{1,2}, SHAO Jing^{1Δ}

(1. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000; 2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology for Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

【ABSTRACT】 Objective: To investigate the therapeutic effects of *Radix Angelicae Sinensis* (RADA) on airway mucus hypersecretion and the tumor necrosis factor-α/ nuclear factor-κB (TNF-α/NF-κB) signaling pathway in Yin-deficiency asthma mice. **Methods:** KM mice were randomly divided into control group, model group, ambroxol group and RADA low, medium and high dose (2, 4 and 8 g/kg) group($n=12$). Ovalbumin and the thyroid gland were used to replicate the model of Yin-deficiency asthma. Asthma symptoms in mice, immune globulin E (IgE), TNF-α, and the expressions of Mucin 5ac (Muc5ac) and NF-κB in lung tissue were observed under the intervention of RADA. **Results:** RADA at the doses of 2,4 and 8 g/kg could alleviate the asthma symptoms of Yin-deficiency asthma mice significantly, reduce the levels of IgE in serum and TNF-α in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and inhibit the over-expressions of Muc5ac and NF-κB in lung tissue. **Conclusion:** RADA has significant anti-asthmatic effect. One of its mechanisms is to inhibit TNF-α/NF-κB signaling pathway and to alleviate airway mucus hypersecretion.

【KEY WORDS】 *Radix Angelicae Sinensis* (RADA); Yin-deficiency asthma; mouse; mucus hypersecretion; Alpha-tumor necrosis factor (TNF-α); NF-κB

支气管哮喘(简称哮喘)是全球最常见的气道慢性炎症性疾病,气道炎症与黏液高分泌是哮喘的基本病理特征^[1],黏液高分泌表现为杯状细胞明显增生和黏液产生增多,过度的黏液分泌将会阻塞气道,从而增加哮喘患者死亡率^[2]。《本经》记载当归“主咳逆上气”,《本草蒙筌》及《本草汇编》指出当归“味兼辛散,为血中气药”、“血药补阴,血和而气降”,故后世医家临床上多配伍当归用于治疗阴虚

哮喘,缓解患者的哮喘症状及咽干口燥、形体消瘦、潮热盗汗等阴虚症状。药理研究显示当归有明显的平喘作用^[3]。本实验采用卵蛋白与甲状腺复制阴虚哮喘动物模型,研究当归对阴虚证哮喘小鼠的哮喘症状、Muc5ac 表达的影响,并从 TNF-α/NF-κB 信号通路的角度探讨当归治疗阴虚哮喘的可能机制。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

甘肃岷县采挖当归,甘肃中医药大学杨扶德教授鉴定为 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, 产品批号: 20171021。将新鲜当归于阴凉处晾干,闷润后切片,阴干得当归饮片;取当归 100 g 分别加入 10 倍、8 倍

*【基金项目】国家自然科学基金(81460668, 81660653); 甘肃省自然科学基金(1606RJZA011, 1310RJZA086); 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室项目基金(ZDSYS-KJ-2018-001)
【收稿日期】2019-05-06【修回日期】2020-03-25
Δ【通讯作者】Tel: 0931-8765395, 8765394; E-mail: wzw0933@126.com, cn221@163.com

量纯净水,分别煎煮 60 min、45 min,合并滤液,浓缩至 1.0 g/ml,冷藏 1 周内使用。盐酸氨溴索片,山东罗欣药业集团股份有限公司,国药准字 H20010425,产品批号 18011502。卵清白蛋白(OVA),Grade V Sigma 公司,批号 SLBF0342V。甲状腺片,山东中泰药业有限公司,国药准字 H37021712,批号 17110101。TNF- α 、IgE ELISA 试剂盒,南京建成生物工程研究所,产品批号 20180701、20180602;Muc5ac、NF- κ B 测试盒,北京博奥森生物技术有限公司,批号:180701W、180612W;NF- κ B p65、I κ B antibody,美国南加州 Genetex 公司,批号:821806152、8118071552。

1.2 仪器

GYD-CHT 型鼻部暴露/全身暴露吸入染毒系统(CH Technologies 公司);402AI 型超声雾化器(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司);蛋白电泳仪(美国 Bio-Rad 公司);QuantStudio 5 型定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.3 实验动物

小鼠,昆明种 SPF 级,体重 18~22 g,甘肃中医药大学动物实验中心提供,许可证:SCXK(甘)2015-0002,设施许可证号:SYXK(甘)2015-0005。

1.4 实验分组与处理

将 72 只小鼠适应性饲养 1 周后,随机分为 6 组($n=12$):模型对照组(Model)、氨溴索组(Ambroxol, 20 mg/kg)以及当归高、中、低剂量组(RADA-H、8 g/kg 体重;RADA-M、4 g/kg 体重;RADA-L、2 g/kg 体重)。实验第 1 日起开始致敏,参考文献方法^[4],小鼠每只皮下注射新鲜配制的致敏液 0.2 ml(将 20 μ g OVA 与 2 mg 氢氧化铝混悬于生理盐水即得),同时间空白对照组(Control)每只皮下注射生理盐水 0.2 ml;第 8 日依上法再次致敏。从第 15 日开始激发哮喘,将小鼠置于吸入染毒系统中,吸入超声雾化激发液(1% OVA 生理盐水混悬液)20 min,1 次/天,连续 14 d,空白对照组以生理盐水代替激发液。每次激发 3 h 后各组小鼠灌胃甲状腺片 120 mg/kg 体重(以 0.5% 黄原胶助悬),空白对照组灌胃等量 0.5% 黄原胶。从实验第 15 日开始,各组小鼠于激发前 3 h 按上述剂量灌胃给药 20 ml/kg 体重,其中空白对照组与模型对照组灌胃等量纯净水,1 次/天,连续 14 d。

1.5 测评哮喘症状

参考相关实验方法^[5],实验第 27 日,配制含 2% OVA 新鲜激发液,将小鼠置于超声雾化染毒箱中 2 min,超声雾化吸入激发液(2% OVA 生理盐水

混悬液),支气管激发后观察小鼠在 10 min 内上呼吸道症状(打喷嚏与抓鼻子)与哮喘发作程度并评分。评分标准:小鼠无哮喘症状记 0 分;小鼠有轻微的哮喘症状记 3 分;小鼠出现呼吸频率与幅度明显加大、烦躁不安或静止不动等症状记 6 分;小鼠出现腹式呼吸或急促点头等严重的哮喘症状记 9 分。

1.6 测定相关活性因子及相关蛋白表达的指标

实验第 29 日戊巴比妥钠麻醉动物,股静脉取血,分离血清,采用 ELISA 法测定 IgE 含量。处死小鼠后手术暴露气管,结扎左支气管;将塑料软管(外径约 1 mm)从小鼠口腔插入气管,连接 1 ml 注射器,将小鼠头朝上身体与水平面呈 45° 夹角固定后,用 37℃ 生理盐水反复灌洗,每次 0.2 ml,收集支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),2000 r/min 离心 10 min,分取 BALF 上清液测定 TNF- α 含量。取左肺组织,经多聚甲醛固定后切片,进行免疫组化染色,观察肺组织 Muc5ac、NF- κ B 表达特点并进行半定量分析;另取肺组织采用 WB 法测定 NF- κ B p65、I κ B 表达水平。

1.7 统计学处理

实验相关数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 24.0 统计软件进行统计学分析,组间差异采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 当归对小鼠哮喘症状的影响

在 OVA 激发过程中,小鼠的上呼吸道症状(打喷嚏与抓鼻子)明显加重,激发后出现不同程度的哮喘症状。在激发的第 13 日,模型对照组小鼠的上呼吸道症状与哮喘发作程度显著加重,与空白对照组比较有统计学意义($P<0.01$);在当归的干预下,小鼠的上呼吸道症状与哮喘发作程度明显得到缓解,与模型对照组比较有统计学意义($P<0.01$,表 1)。

Tab. 1 Effects of RADA on asthma symptoms in mice ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

Group	Dose (g/kg)	Upper respiratory tract symptoms	Attack degree of asthma
Control	-	3.9 \pm 2.5	0.3 \pm 0.9
Model	-	20.3 \pm 6.7 **	4.8 \pm 2.7 **
Ambroxol	0.02	11.9 \pm 4.3 ***	2.3 \pm 2.3 ***
RADA-L	2	10.8 \pm 6.1 ***	2.0 \pm 2.0 ***
RADA-M	4	8.5 \pm 5.7 ***	1.8 \pm 2.0 ***
RADA-H	8	7.6 \pm 4.8 ***	1.5 \pm 2.0 ***

RADA: Radix angelicae sinensis

** $P<0.01$ vs control group; *** $P<0.01$ vs model group

2.2 当归对阴虚哮喘小鼠 IgE、TNF- α 的影响

模型对照组小鼠血清 IgE、BALF 中 TNF- α 含量

显著升高,与空白对照组比较有统计学意义($P<0.01$);当归各剂量组 IgE、TNF- α 明显下降,与模型对照组比较有统计学意义($P<0.01$,表 2)。

Tab. 2 Effects of RADA on IgE and TNF- α in Yin-deficiency asthma mice ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

Group	Dose (g/kg)	IgE (pg/ml)	TNF- α in BALF
Control	-	2.96 \pm 0.43	64.17 \pm 7.41
Model	-	6.90 \pm 0.89 **	163.84 \pm 15.86 **
Ambroxol	0.02	5.96 \pm 0.67 ***	141.63 \pm 14.14 ***
RADA-L	2	5.36 \pm 0.64 ***	136.00 \pm 14.09 ***▲
RADA-M	4	5.01 \pm 0.61 ***	122.13 \pm 12.95 ***
RADA-H	8	4.60 \pm 0.56 ***	106.69 \pm 10.42 ***▲▲

RADA: Radix angelicae sinensis; IgE: Immune globulin E; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; BALF: Bronchoalveolar lavage fluid

** $P<0.01$ vs control group; *** $P<0.01$ vs model group; ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$ vs RADA-M group

2.3 当归对阴虚哮喘小鼠气道 Muc5ac 表达的影响

在 400 倍光镜下 Muc5ac 被染成蓝紫色颗粒状,肺组织 Muc5ac 主要表达于气道上皮细胞及气道内(图 1A)。阴虚哮喘模型组气道 Muc5ac 的表达显著增强并向气道内延伸(图 1B),在当归的干预下其表达强度明显减弱(图 1D~F)。对 Muc5ac 的表达进行半定量分析,结果显示,与空白对照组比较,模型对照组 Muc5ac 表达的平均光密度值有显著差异;与模型对照组比较,当归各剂量组能明显降低 Muc5ac 表达的平均光密度值($P<0.01$,图 1,表 3)。

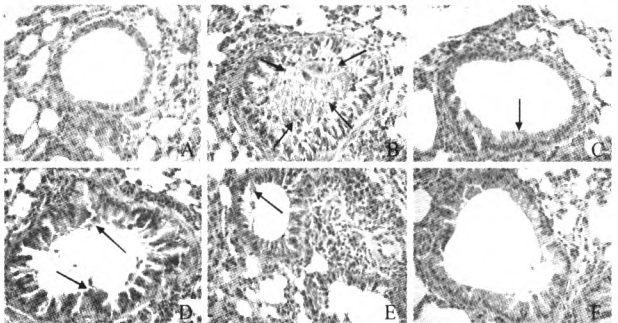


Fig. 1 Immunohistochemical results of Muc5ac expression level in mouse airway ($\times 40$)

A: Control group; B: Model group; C: Ambroxol group; D: RADA-L group; E: RADA-M group; F: RADA-H group

2.4 当归对阴虚哮喘小鼠肺组织 NF- κ B 表达的影响(免疫组化法)

在 400 倍光镜下,NF- κ B p65 被染成棕黄色,主要表达于气道上皮细胞与炎症细胞的细胞核中。NF- κ B p65 在空白对照组小鼠肺组织呈弱阳性表达(图 2A),但在模型对照组中的表达呈强阳性(图 2B),在当归的干预下其表达明显减弱(图 2D~F)。

半定量分析结果显示,与空白对照组比较,模型对照组 NF- κ B p65 表达有统计学意义($P<0.01$);与模型对照组比较,当归各剂量组 NF- κ B p65 的表达有统计学意义($P<0.01$,图 2,表 3)。

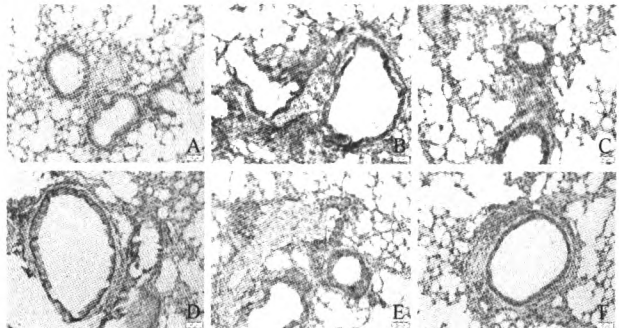


Fig. 2 Immunohistochemical analysis of NF- κ B expression in mice lung tissue ($\times 40$)

A: Control group; B: Model group; C: Ambroxol group; D: RADA-L group; E: RADA-M group; F: RADA-H group

Tab. 3 Effects of RADA on Muc5ac and NF- κ B expressions in lung tissues of Yin-deficiency asthmatic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

Group	Dose (g/kg)	Muc5ac	NF- κ B
Control	-	0.207 \pm 0.019	0.180 \pm 0.014
Model	-	0.357 \pm 0.053 **	0.335 \pm 0.025 **
Ambroxol	0.02	0.248 \pm 0.025 ***	0.240 \pm 0.021 ***
RADA-L	2	0.287 \pm 0.032 ***	0.245 \pm 0.022 ***
RADA-M	4	0.276 \pm 0.031 ***	0.238 \pm 0.021 ***
RADA-H	8	0.261 \pm 0.027 ***	0.229 \pm 0.020 ***

RADA: Radix angelicae sinensis; Muc5ac: Mucin 5ac; NF- κ B: Nuclear factor- κ B

** $P<0.01$ vs control group; *** $P<0.01$ vs model group

2.5 当归对阴虚哮喘小鼠肺组织 NF- κ B 表达的影响(WB 法)

在蛋白相对分子质量 65 KD、62 KD 和 45 KD 处有表达条带,分别为 NF- κ B p65、I κ B 与 β -actin。半定量分析结果显示,与空白对照组比较,哮喘模型组 NF- κ B p65、I κ B 蛋白表达显著增强($P<0.01$)。经当归干预后 NF- κ B p65、I κ B 蛋白表达明显减弱,其中当归高、中剂量组与哮喘模型组比较有统计学意义($P<0.01$,图 3,表 4)。

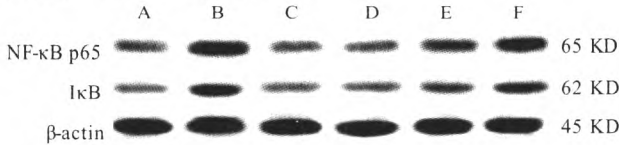


Fig. 3 Effects of RADA on NF- κ B and I κ B expressions in lung tissue of Yin-deficiency asthmatic mice (Western blot)

A: Control group; B: Model group; C: Ambroxol group; D: RADA-H group; E: RADA-M group; F: RADA-L group

Tab. 4 Effects of RADA on NF-κB expression in lung tissue of Yin-deficiency asthmatic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

Group	Dose (g/kg)	NF-κB/ β-actin	IκB/ β-actin
Control	-	0.590±0.077	0.586±0.053
Model	-	1.017±0.206 **	0.880±0.077 **
Ambroxol	0.02	0.680±0.087 ***	0.689±0.057 ***
RADA-L	2	0.934±0.174 ▲	0.862±0.070 ▲▲
RADA-M	4	0.773±0.110 ***	0.743±0.066 ***
RADA-H	8	0.602±0.070 ***▲▲	0.662±0.055 ***▲▲

RADA: Radix angelicae sinensis; NF-κB: Nuclear factor-κB; IκB: Inhibitor of nuclear factor kappa-B
** $P<0.01$ vs control group; *** $P<0.01$ vs model group; ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$ vs RADA-M group

3 讨论

自《本经》谓当归“主咳逆上气”以来,历代中医药著作多有阐述当归防治呼吸系统疾病的理论与临床应用。当归补血活血、和血降气,在“血药养阴”理论指导下经常用于治疗阴虚哮喘,如金水六君煎、百合固金汤等经典名方中均配伍当归治疗阴虚型哮喘。支气管哮喘(简称哮喘)是呼吸系统的常见病,有多种炎症细胞参与^[6]。炎症反应是哮喘的基础病理特征,炎症引起气道上皮充血水肿、炎症细胞浸润及炎症活性物质(包括IgE)释放增多,临床上患者出现咳嗽、喘息甚至哮喘等症状^[7]。哮喘炎症反应改变了气道微环境,引起气道上皮杯状细胞增生及黏蛋白的高表达,由此引起的黏液高分泌亦是哮喘的病理特征之一。阴虚型哮喘气道产生更加黏稠的黏液粘结于气道,难以咳出而引发反复的咳嗽;同时黏液裹挟哮喘炎症介质并滞留于气道,进一步加重炎症反应,引发气道高反应性及其重构;急性重症哮喘产生的黏液积聚堵塞气道,引起呼吸窘迫甚至死亡^[8-9]。本次研究采用卵清白蛋白与甲状腺制备阴虚哮喘模型,实验结果显示,当归能改善哮喘发作症状,缓解打喷嚏、抓鼻子等哮喘引起的上呼吸道症状,这为当归及其复方治疗哮喘等呼吸系统疾病提供有力的支持。同时,当归能缓解哮喘气道组织黏蛋白5ac(Muc5ac)的高表达,改善气道黏液高分泌。气道黏液对气道有保护、润湿及清洁作用,但在病理状态下,黏液过多或过于黏稠而粘滞于气道,作为病理产物而影响肺换气,当归可抑制气道黏蛋白的表达,这为当归祛痰而治疗哮喘提供依据。

气道黏液主要是由水与黏蛋白等组成的半胶冻状流体,而决定其粘稠度的主要是黏蛋白。气道黏蛋白由杯状细胞、黏膜下腺体及气道上皮细胞分泌,主要包括黏蛋白5ac(Muc5ac)、黏蛋白5b(Muc5b)

及黏蛋白2(Muc2)等,哮喘气道黏蛋白以杯状细胞分泌的Muc5ac为主且随病情的加重而分泌迅速增加,故杯状细胞分泌的Muc5ac是哮喘气道黏液粘稠度的决定性因素^[10]。近年来研究显示,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)/核转录因子-κB(NF-κB)信号通路异常激活与哮喘气道黏液高分泌有密切的关系^[11]。TNF-α由Th2细胞和中性粒细胞释放,能增加中性粒细胞、单核细胞等炎性细胞与血管内皮细胞之间的黏附^[12]。与TNF受体相关因子2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)结合后,能促使I-κB激酶(I-κB kinase, IKK)磷酸化IκB,活化的NF-κB进入细胞核而促进Muc5ac基因的表达,加速Muc5ac的合成与分泌^[13]。本次研究结果显示,当归在治疗哮喘过程中可降低BALF中TNF-α的水平,抑制肺组织NF-κB及IκB的表达,提示当归平喘、缓解气道黏液高分泌的作用与抑制TNF-α/NF-κB信号通路有关。综上所述,当归具有明显的平喘作用,机制与其抑制TNF-α/NF-κB通路和黏蛋白5ac表达有关。

【参考文献】

[1] 赵雨喆, 咸哲民, 姜京植, 等. 欧前胡素通过 p38MAPK/NF-κB 途径改善哮喘小鼠气道炎症[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(9): 737-743.

[2] Evans CM, Koo JS. Airway mucus: The good, the bad, the sticky[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(3): 332-348.

[3] 王志旺, 刘雪枫, 妥海燕, 等. 当归对阴虚哮喘小鼠肺组织水通道蛋白1表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 95-98.

[4] 李厚忠, 王慧, 黄伟, 等. 中药川贝对哮喘模型小鼠气道重塑及 TGF-β1/Smad 信号通路的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(6): 604-609.

[5] 王志旺, 李荣科, 蔺兴遥, 等. 当归精油对大鼠实验性哮喘的干预作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(2): 107-110.

[6] 冉琴, 张雷, 张云, 等. 白藜芦醇对中性粒细胞性哮喘小鼠肺组织炎症的抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报, 2018, 44(5): 897-903.

[7] 沈毅韵, 庄承, 刘小敏. 疏肝平喘方治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(4): 348-352.

[8] Lai HY, Rogers DF. New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD: Targeting intracellular signaling pathways [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug*, 2010, 23(4): 219-232.

- 响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(2): 206-211.
- [5] 刘 辉. 慢性酒精中毒对海马内 H_2S /CBS 系统和髓鞘的影响[D]. 新乡医学院, 2014.
- [6] 杜爱林. 丁苯酞对慢性酒精中毒大鼠的保护作用及机制探讨[D]. 郑州大学, 2018.
- [7] 赵文君, 白 羽, 马锦洪, 等. 生物样品中硫化氢测定方法的研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2015(17): 3018-3020.
- [8] 曹杨婧文, 李俊娇, 陈 伟, 等. 条件性恐惧记忆消退的提取干预范式及其作用的神经机制[J]. 心理科学进展, 2019, 27(2): 268-277.
- [9] 刘 蕊, 李继涛, 司天梅. 杏仁核相关恐惧记忆神经环路研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(7): 441-444.
- [10] 祁楚楚. 伤害性记忆获取与消退: 杏仁核—海马—前额皮层在小鼠社交压力中的作用研究[D]. 兰州大学, 2017.
- [11] 杨远滨, 周德安. 周德安治神学术思想对现代临床治疗的启迪[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 216-219.
- [12] 黄生辉, 巩 婷, 李妍怡. 中风膏对氧糖剥夺/再复氧损伤大鼠海马神经干细胞增殖的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(6): 554-557.
- [13] Herwig U, Lutz J, Scherpiet S, *et al.* Training emotion regulation through real-time fMRI neurofeedback of amygdala activity[J]. *Neuro Image*, 2019, 184: 687-696.
- [14] 唐祎昀, 唐小卿. 硫化氢神经生物学作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 2017, 48(1): 42-51.
- [15] 蒋 方, 孙凤仙, 徐淑梅. β 片层阻断肽 H102 对双转基因 AD 小鼠海马脑区 APP 代谢酶的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(4): 299-303.
- [16] Montes, Viguera-Villasenor, Rojas-Castaneda, *et al.* Progesterone treatment in rats after severe global cerebral ischemia promotes hippocampal dentate gyrus neurogenesis and functional recovery[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(5): 1-8.
- [17] 秦浩志, 姜洪波, 代 玄, 等. 氨基羟乙酸对慢性酒精中毒大鼠学习记忆的影响及可能的机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(6): 485-489.
- [18] Ulfuara S, Min-Sik K, Young J N, *et al.* Antioxidant and cell-signaling functions of hydrogen sulfide in the central nervous system[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018(2018), 2018: 1-17.
- [19] Yakovlev AV, Kurmasheva ED, Giniatullin R, *et al.* Hydrogen sulfide inhibits giant depolarizing potentials and abolishes epileptiform activity of neonatal rat hippocampal slices[J]. *Neuroscience*, 2017, 340: 153-165.
- [20] 罗孝美, 陈远寿, 彭 昌, 等. 外源性硫化氢对海洛因依赖大鼠海马长时程增强的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(3): 316-320.
- [21] LeDoux J. The amygdala[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(20): R868-874.
- [22] Maler JM, Esselmann H, Wiltfang J, *et al.* Memantine inhibits ethanol induced NMDA receptor up-regulation in rat hippocampal neurons[J]. *Brain Research*, 2005, 1052(2): 156-162.
- [23] Du AL, Xu CY, Ji HF, *et al.* Protective effect of L-3-n-Butylphthalide on the brain of ethanol dependence rats[J]. *J Med Plants Res*, 2012, 6(19): 3561-3567.
- [24] Kolluru GK, Shen X, Kevil CG, *et al.* A tale of two gases: NO and H_2S , foes or friends for life[J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 313-318.

(上接第 100 页)

- [9] 蔡 霜, 邹文静, 王 婷, 等. Brg1 通过 STAT6 促进哮喘气道黏液高分泌[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(1): 42-47.
- [10] Hesselink AE, van der Windt DAWM, Penninx BWJH, *et al.* What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD[J]. *J Asthma*, 2006, 43: 513-519.
- [11] Inam A, Shahzad M, Shabbir A, *et al.* Carica papaya ameliorates allergic asthma via down regulation of IL-4, IL-5, eotaxin, TNF- α , NF-KB, and iNOS levels[J]. *Phyto-medicine*, 2017, 32: 1-7.
- [12] 张 莹, 李 曦, 张 莉, 等. 急性冷暴露对大鼠肺组织中促炎因子表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(1): 6-9.
- [13] Desmet C, Gosset P, Pajak B, *et al.* Selective blockade of NFkappa B activity in airway immune cells inhibits the effector phase of experimental asthma[J]. *J Immunol*, 2004, 173: 5766-5775.