

- [J]. Annual Review of Physiology, 2003, 65(65): 817-849.
- [43] 漆晓琼, 黄丽萍, 蒙晓芳. 热性中药高良姜对大鼠能量代谢的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 3057-3058.
- [44] 黄志英, 孙文利, 张晓旭, 等. 高良姜素对缺血性脑卒中大鼠脑线粒体代谢相关酶的影响[J]. 世界中医药, 2015, 10(3): 394-398.
- [45] 苗明三, 吴巍, 陈元朋. 姜黄素对大鼠血瘀性脑缺血模型全血黏度、脑匀浆 ATP 酶及脑组织形态的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 150-152.
- [46] DORTA DJ, PIGOSO AA, MINGATTO FE, et al. The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes [J]. Chemico-biological Interactions, 2005, 152(2-3): 67-78.
- [47] KOWALTOWSKI AJ, CASTILHO RF, VERCESI AE. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress[J]. FEBS Letters, 2001, 495(1-2): 12-15.
- [48] ZHANG HT, LUO H, WU J, et al. Galangin induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via the mitochondrial pathway [J]. World Journal of Gastroenterology, 2010, 16(27): 3377-3384.
- [49] LI SJ, WU CH, ZHU L, et al. By improving regional cortical blood flow, attenuating mitochondrial dysfunction and sequential apoptosis galangin acts as a potential neuroprotective agent after acute ischemic stroke[J]. Molecules, 2012, 17(12): 13403-13423.
- [50] GUENGERICH FP. Perspectives in cancer research roles of Cytochrome P-450 enzymes in chemical carcinogenesis and cancer chemotherapy[J]. Cancer Research, 1988, 48 (48): 2946-2954.
- [51] BROSEN K. Drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P4501A2[J]. Clinical Pharmacokinetics, 1995, 29 (1): 20-25.
- [52] CIOLINO H P, YEH G C. The flavonoid galangin is an inhibitor of CYP1A1 activity and an agonist/antagonist of the aryl hydrocarbon receptor[J]. British Journal of Cancer, 1999, 79(9-10): 1340-1346.
- [53] 胡立炜. 中药常用成分对药物代谢酶 CYP1A2 活性的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [54] HEO MY, SOHN SJ, AU WW. Anti-genotoxicity of galangin as a cancer chemopreventive agent candidate [J]. Mutation Research, 2001, 488(2): 135-150.
- [55] SI DY, WANG Y, ZHOU YH, et al. Mechanism of CYP2C9 inhibition by flavones and flavonols [J]. Drug Metabolism and Disposition, 2009, 37(3): 629-634.
- [56] 翟红莉, 王辉, 张秀丽, 等. 高良姜提取物对 PC12 细胞的神经保护作用[J]. 热带生物学报, 2014, 5(1): 78-83.
- [57] 夏道宗, 金相国, 陆超, 等. 高良姜总黄酮对铅中毒致小鼠脑、肾氧化应激的保护作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37 (8): 1018-1022.
- [58] 王海燕, 刘亚明, 牛欣, 等. 高良姜油抗实验性胃溃疡作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(2): 71-74.
- [59] CAO JY, WANG HN, CHEN FF, et al. Galangin inhibits cell invasion by suppressing the epithelial-mesenchymal transition and inducing apoptosis in renal cell carcinoma [J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 13(5): 4238-4244.
- [60] CHEN F, TAN YF, LI HL, et al. Differential systemic exposure to galangin after oral and intravenous administration to rats[J]. Chemistry Central Journal, 2015, 9(14): 1-10.
- [61] DORTA DJ, PIGOSO AA, MINGATTO FE, et al. The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes [J]. Chemico-biological Interactions, 2005, 152(2-3): 67-78.
- [62] 陈娟, 顾俊菲, 汪春飞, 等. 组分结构中药与网络药理学: 病理机制网络的系统整体调控[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 758-764.

(编辑: 邹元平)

中药对哮喘 T 细胞亚型免疫调节作用的研究进展

李 航¹, 刘小虹¹, 徐卫方² (1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学深圳医院, 广东 深圳 518034)

摘要: 哮喘是一种常见的慢性炎症性疾病, 其发病机制已被证实依赖于 T 细胞的参与, 特别是辅助性 T 细胞 (Th1、Th2 和 Th17 等) 和调节性 T 细胞影响着哮喘的发生与发展。越来越多的研究^{逗号改为“ ; ”}单味药、单体) 能通过调节 T 细胞免疫而发挥治疗哮喘的作用。对近年来在英文上发表的天丁中药对哮喘 T 细胞亚型免疫调节作用的文献进行了综述, 以期对中药治疗哮喘的研究提供参考。

关键词: 中药; 哮喘; 辅助性 T 细胞; 调节性 T 细胞; 免疫调节; 综述

收稿日期: 2016-09-24

作者简介: 李航, 男, 在读博士研究生, 研究方向: 中药治疗哮喘的临床与基础研究。Email: leehang88@sohu.com。通信作者: 徐卫方, 女, 博士, 副教授, 主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病中西医结合临床及基础研究。Email: xuweifang510@163.com。

基金项目: 广东省中医药局项目(粤中医函[2015]102 号)。

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2017)01-0145-0

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2017.01.029

The immunologic regulatory effect of Chinese medicine on T cells subsets in asthma

LI Hang, LIU Xiaohong, XuWeifang (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518034 Guangdong, China)

Abstract: Asthma is one common chronic inflammation disease, and its mechanism has been verified to depend on T cells, especially T helper cells (Th1, Th2 and Th17) and regulatory T cells. Nowadays more and more researches have proved Chinese medicine, including formula, single herb and compound, can treat asthma through regulating T cells. This article reviewed those researches published in English language in recent years.

Keywords: Chinese medicine; asthma; T helper cell; regulatory T cell; review

哮喘是一种高发病率的慢性炎症性疾病, 全球范围内影响着 300 万人的健康^[1]。在过去的几十年, 哮喘(特别是小儿哮喘)的患病率在持续增加^[2]。气道高反应与哮喘的慢性炎症密切相关, 导致喘息、气促、胸闷和咳嗽反复发作。现在有许多治疗哮喘的药物, 例如支气管舒张剂(β -受体拮抗剂、抗胆碱能药)和抗炎药物(类固醇激素、白介素拮抗剂和巨细胞稳定剂), 在哮喘的常规治疗中起效迅速, 能快速舒张收缩的气道肌肉, 控制气道炎症。虽然这些药物有效, 但仍存在一定弊端, 药物撤退后的复发很常见, 长期用药导致全身或局部的副作用也不可忽视, 例如骨质疏松、下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制、免疫抑制导致的感染等。虽然类固醇激素的抗炎作用能改善哮喘的临床症状, 但仍有许多患者哮喘出现激素抵抗。由于上述问题, 寻找其他治疗哮喘的方法显得很有必要。哮喘的发生机制与 T 细胞免疫紊乱密切相关, 目前研究发现与哮喘发病机制相关的 T 细胞亚型包括 Th1、Th2、Th17 等辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞(T regulatory cell, Tregs)等^[3]。有越来越多的证据表明中药(包括复方、单味药、单体)能通过调节 T 细胞免疫发挥抗哮喘的作用。本文对近年来有关中药对哮喘的 T 细胞免疫调节作用的研究进行综述。

1 对 Th1/Th2 的影响

Th1/Th2 平衡对维持机体的免疫平衡起重要作用, 而 Th2 免疫增强对哮喘的发生、发展起着主导作用。Th1 与 Th2 存在相互拮抗的作用, 过敏性哮喘的 Th1/Th2 平衡被打破, 免疫反应向 Th2 倾斜, 使得

Th1 型细胞因子(IFN- γ 和 IL-12)分泌减少, Th2 型细胞因子(IL-4、IL-5 和 IL-13)分泌增多。Th2 型细胞因子能刺激 B 细胞产生及释放 IgE, 促进肥大细胞活化, 募集与活化嗜酸性粒细胞, 从而导致气道炎症、气道高反应及气道重塑^[4]。有越来越多的研究证明中药复方、单味药和中药单体能通过抑制 Th2 反应, 或增强 Th1 反应, 或两者综合作用来治疗哮喘。

1.1 中药复方 小青龙汤是治疗哮喘的经典方。国内外有关小青龙汤治疗哮喘的临床研究和基础研究较多^[5-7]。Wang 等^[8]观察了小青龙汤对尘螨重复刺激诱发的慢性哮喘小鼠模型的治疗作用, 发现小青龙汤能减少气道炎症浸润及气道重塑, 减少肺泡灌洗液(BALF)中 Th2 相关的细胞因子, 并发现这与调控 NF- κ B 信号通路有关。由李秀敏团队研制的抗哮喘简化中药方(ASHMI)由灵芝、苦参、甘草组成^[9], ASHMI 能降低豚草诱发的哮喘小鼠模型的气道高反应, 调节 Th1/Th2 平衡, 增加 BALF 中的 IFN- γ , 减少 IL-4、IL-5、IL-13 和 IgE^[10]。有研究证明参术健脾汤能减少卵蛋白(ovalbumin, OVA)致敏哮喘小鼠肺部的炎症细胞, 减少 BALF 中 IL-4、IL-13 等 Th2 相关的细胞因子^[11]。补肾益气汤^[12]和生肺愈喘汤^[13]等也被发现能同时增强哮喘小鼠模型的 Th1 反应, 降低 Th2 反应。

1.2 单味中药 Shin 等^[14]发现山楂的醇提物能减少 OVA 诱导的哮喘小鼠模型的肺部炎症, 减少 BALF 中 IL-4、IL-13 等 Th2 相关的因子, 并降低气道高反应。Jayaprakasam 等^[15]发现组成 ASHMI 的三味中药(灵芝、苦参和甘草)均能抑制鼠源记忆性 Th2 细胞释放 IL-4 和 IL-5, 并能发挥协同效应。Lee 等探索

了补肾中药何首乌的醇提物对 OVA 诱导的哮喘小鼠的作用,发现何首乌能降低哮喘小鼠肺部炎症,减弱气道高反应,减少 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 和嗜酸细胞活化趋化因子(eotaxin)的表达^[16]。另外,有研究发现半夏水提物^[17]和薄荷醇提物^[18]能减少哮喘小鼠模型气道炎症细胞数量,并减少 BALF 中 IL-4、IL-5 和 IL-13 的水平。

1.3 中药单体 大黄的主要成分大黄素被证实能够降低 OVA 诱导哮喘小鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 的水平,并且抑制肺内 NF- κ B 炎症信号通路^[19]。T-bet 是 Th1 细胞的关键转录因子,Gata-3 是 Th2 细胞的关键转录因子,两者在 CD4⁺T 细胞中的比例(T-bet/Gata-3)可以间接反映 Th1 和 Th2 两种亚型的比例。川芎的主要成分川芎嗪能够提高哮喘小鼠肺内 CD4⁺T 细胞中 T-bet/Gata-3 的比例,使 BALF 中 Th2 相关细胞因子降低,Th1 相关细胞因子升高^[20]。Yuan 等^[21]使用 OVA 连续 12 周诱导慢性哮喘小鼠模型,并使用黄芪甲苷干预治疗,发现黄芪甲苷能增强小鼠的肺功能,减少气道基质沉积和粘液产生,增加 BALF 中 IFN- γ 的水平。有研究发现补骨脂的水提物能减少哮喘小鼠模型 BALF 中 IL-4 和 IL-13 的量,且其主要成份补骨脂素能在体外抑制 Th2 细胞的转录因子 GATA-3,从而抑制 Th2 相关细胞因子的分泌^[22]。Xiong 等^[23]从前胡中提取香豆素用于干预 OVA 诱导的哮喘小鼠,发现香豆素能增加 BALF 中的 IFN- γ ,减少 Th2 相关的细胞因子。此外,甘草酸也能增加 BALF 中的 IFN- γ ,减少 Th2 相关细胞因子^[24],而且能降低共刺激信号 OX40/OX40L 和 p-p38MAPK 信号通路的表达^[25]。

2 对 Th17 的影响

长期以来,哮喘的发病机制被认为主要与 Th2 细胞反应亢进和嗜酸性粒细胞浸润有关。近来研究发现,某些类型的哮喘,特别是严重哮喘是以 Th17 反应为主^[26]。这些哮喘患者的气道和血液中中性粒细胞浸润多于嗜酸性粒细胞,并出现较难逆转的气道阻塞,症状常常难以用激素控制。Th17 通过分泌 IL-17 募集与激活中性粒细胞参与免疫炎症反应。ROR γ t 是与 Th17 相关的转录因子,能促进 IL-17 的产生^[27]。一些中药或方剂已被证实能抑制哮喘动物模型分泌 IL-17,具有治疗中性粒细胞型哮喘和激素抵抗型哮喘的潜能。

豚草致敏的哮喘小鼠模型是一种气道炎症以中性粒细胞浸润为主的特殊的哮喘模型。ASHMI 除了

能抑制该哮喘模型的 Th2 反应和增强 Th1 反应,还能抑制 Th17 反应,因此能有效地控制以中性粒细胞浸润为主的气道炎症^[10]。Lin 等^[13]使用生肺愈喘汤干预尘螨诱导的慢性哮喘小鼠模型,发现此方不仅能够抑制 Th2 反应和增强 Th1 反应,还可以减少 BALF 中的 IL-17,说明此方还具有抑制 Th17 的作用。补肾益气汤由黄芪、淫羊藿、熟地三味中药组成,此方的多种提取物能抑制哮喘小鼠血清及肺组织中 IL-17A 的含量^[12],并能抑制 BALF 中的 CD4⁺ROR γ t 细胞^[28]。对 OVA 诱导的哮喘小鼠模型,平喘汤能减少 BALF 中 IL-17 水平,降低肺部 ROR γ t 的表达水平^[29]。姜黄素亦能减少 OVA 诱导的哮喘小鼠模型 BALF 中的 IL-17 水平,并能减少脾脏中 Th17 细胞的比例^[30]。

3 对 Tregs 的影响

Tregs 是一类控制自身免疫反应的 T 细胞亚群,对免疫起着负性调控的作用。哮喘是以 Th2 或 Th17 反应增强为主导,而 Tregs 能抑制亢进的 T 细胞,因此 Tregs 功能减弱对哮喘的发生发展也起着重要的作用。Foxp3 是 Tregs 重要的转录因子,活化后的 Tregs 的 Foxp3 表达增加,促进 TGF- β 和 IL-10 的释放,从而发挥免疫抑制功能。在发生严重哮喘患者的血液和痰液中,Tregs 细胞数量减少,免疫抑制作用减弱^[31]。哮喘患儿的 BALF 中 Tregs 的比例较正常小儿减少^[32]。研究表明中药能通过促进 Tregs 的分化来抑制哮喘动物模型的气道炎症。

三拗汤是治疗喘症的经典方,由麻黄、杏仁、甘草组成。Li 等^[33]使用三拗汤治疗 OVA 诱导的哮喘小鼠模型,发现三拗汤可以增加哮喘小鼠脾脏中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs 细胞的数量,使肺组织 Foxp3 的表达量增加。补肾益气汤可以减少哮喘小鼠 BALF 中 CD4⁺ROR γ t 细胞和增加 CD4⁺Foxp3⁺T 细胞的数量,维持 Th17/Tregs 平衡,从而减少肺部炎症,增强肺功能^[28]。黄芪和桑白皮的水提物能增加哮喘动物模型 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs 和 Foxp3 的表达^[34-35]。一些中药成分,如香豆素^[23]、姜黄素^[24,30]等,也能增加哮喘动物模型 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs 和 Foxp3 的表达。藏花酸是藏红花的主要成分,Ding 等^[36]发现藏花酸可以增强哮喘小鼠的肺功能,减弱气道炎症,并发现 Tregs 细胞的 Foxp3 表达增加与激活 TIPE2 蛋白有关。

4 总结

哮喘动物模型的研究证实了某些中药复方、单

味中药和中药单体能够有效地减少哮喘的气道炎症,降低气道高反应,并发现其作用机制与调节 T 细胞免疫相关,包括降低 Th2 或 Th17 反应,增强 Th1 反应,增强 Tregs 功能。目前有关中药治疗哮喘的机制研究多停留在中药对 T 细胞分泌的细胞因子及相关转录因子的影响,对如何调控 T 细胞亚型分化的机制研究得还不够深入,因此需要更深入地探索其作用靶点,阐明中药的作用机制,为开发现代新药和中药推广提供条件。当前有关中药治疗哮喘的基础研究较多,而药物临床实验较少,如何实现研究成果向临床应用转化是一个亟待解决的问题。

参考文献无上标

中医药治疗哮喘的历史悠久,中医药可以有效改善患者的症状和提高患者的生活质量,使用中药治疗哮喘在国内外日趋流行。近期,美国的一项针对 7685 名年龄大于 55 岁的哮喘患者的调查发现,使用补充与替代医学治疗哮喘的老年人比例占到 40%^[37]。有一项 meta 分析评估了中药治疗哮喘的有效性和安全性^[38-40],但由于临床试验的研究质量不高,仍需要更多高质量的临床研究为中药治疗哮喘提供循证医学依据。抗哮喘简化中药方(ASHMI)成功从基础研究走向临床试验,Ⅰ期临床试验已证实其有效性及安全性,目前正在进行Ⅱ期临床试验^[9]。相信随着更多研究的开展,中药治疗哮喘会发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] CROISANT S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease[M]. Springer US, 2014: 20.
- [2] LOFTUS PA, WISE SK. Epidemiology of asthma [J]. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 2016, 24(3): 245-249.
- [3] LAMBRECHT BN, HAMMAD H. The immunology of asthma[J]. Nature Immunology, 2015, 16(1): 45-56.
- [4] MOLDAVER DM, LARCHE M, RUDULIER CD. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease[J]. Chest, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.038>.
- [5] CHANG RS, WANG SD, WANG YC, et al. Xiao-Qing-Long-Tang shows preventive effect of asthma in an allergic asthma mouse model through neurotrophin regulation[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2013, 13(1): 1-13.
- [6] KIM J, NATARAJAN S, BAE H, et al. Herbal medicine treatment reduces inflammation in a murine model of cockroach allergen-induced asthma[J]. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2011, 107(2): 154-162.
- [7] ZHA QL, LIN SQ, ZHANG C, et al. Xiaqinglong granules as add-on therapy for asthma: latent class analysis of symptom predictors of response [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013(6): 57-65.
- [8] WANG SD, LIN LJ, CHEN CL, et al. Xiao-qing-long-tang attenuates allergic airway inflammation and remodeling in repetitive Dermatogoides pteronyssinus challenged chronic asthmatic mice model [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 142(2): 531-538.
- [9] KELLYPIEPER K, PATIL SP, BUSSE P, et al. Safety and tolerability of an antiasthma herbal formula (ASHMITM) in adult subjects with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation phase I study [J]. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2009, 15(7): 735-743.
- [10] SRIVASTAVA KD, DUNKIN D, LIU C, et al. Effect of Antiasthma Simplified Herbal Medicine Intervention on neutrophil predominant airway inflammation in a ragweed sensitized murine asthma model [J]. Annals of allergy, asthma & immunology, 2014, 112(4): 339-347.
- [11] LEE MY, SHIN IS, LIM HS, et al. A water extract of Samchulkunbi-tang attenuates airway inflammation by inhibiting inos and MMP-9 activities in an ovalbumin-induced murine asthma model [J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2012, 12(1): 812-815.
- [12] LUO QL, NURAHMAT M, LI MH, et al. Pharmacological investigation of a HPLC/MS standardized three herbal extracts containing formulae (Bu-Shen-Yi-Qi-Tang) on airway inflammation and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in asthmatic mice [J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2014, 21(11): 1439-1450.
- [13] LIN CH, YEH CH, LIN LJ, et al. The Chinese herbal medicine formula sheng-fei-yu-Chuan-tang suppresses Th2 responses and increases IFN gamma in dermatophagoides pteronyssinus induced chronic asthmatic mice [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013(4): 984121.
- [14] SHIN IS, LEE MY, LIM HS, et al. An extract of Crataegus pinnatifida fruit attenuates airway inflammation by modulation of matrix metalloproteinase-9 in ovalbumin induced asthma [J]. Plos One, 2012, 7(9): 65.
- [15] JAYAPRAKASAM B, YANG N, WEN MC, et al. Constituents of the anti-asthma herbal formula ASHMI (TM) synergistically inhibit IL-4 and IL-5 secretion by murine Th2 memory cells, and eotaxin by human lung fibroblasts in vitro [J]. Journal of Integrative Medicine, 2013, 11(3): 195-205.
- [16] LEE CC, LEE YL, WANG CN, et al. Polygonum multiflorum decreases airway allergic symptoms in a murine model of asthma [J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2016, 44(1): 133-147.
- [17] LEE MY, SHIN IS, JEON WY, et al. Pinellia ternata Breitenbach attenuates ovalbumin-induced allergic airway inflammation and mucus secretion in a murine model of asthma [J]. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 2013, 35(3): 410-418.
- [18] LEE MY, LEE JA, SEO CS, et al. Protective effects of Mentha haplocalyx ethanol extract(MH) in a mouse model of allergic asthma[J]. Phytotherapy Research, 2011, 25(6): 863-869.
- [19] CHU X, WEI M, YANG X, et al. Effects of an anthraquinone derivative from Rheum officinale Baill, emodin, on airway responses

- in a murine model of asthma [J]. Food and Chemical Toxicology, 2012, 50(7): 2368–2375.
- [20] JI NF, XIE YC, ZHANG MS, et al. Ligustrazine corrects Th1/Th2 and Treg/Th17 imbalance in a mouse asthma model [J]. International Immunopharmacology, 2014, 21(1): 76–81.
- [21] YUAN X, SUN S, WANG S, et al. Effects of astragaloside IV on IFN- γ level and prolonged airway dysfunction in a murine model of chronic asthma [J]. Planta Med, 2011, 77(4): 328–333.
- [22] JIN H, WANG L, XU C, et al. Effects of Psoraleae fructus and its major component psoralen on Th2 response in allergic asthma [J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2014, 42(3): 665–678.
- [23] XIONG YY, WU FH, WANG JS, et al. Attenuation of airway hyperactivity and T helper cell type 2 responses by coumarins from Peucedanum praeruptorum Dunn in a murine model of allergic airway inflammation [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 141(1): 314–321.
- [24] MA C, MA Z, LIAO X L, et al. Immunoregulatory effects of glycyrrhizic acid exerts anti-asthmatic effects via modulation of Th1/Th2 cytokines and enhancement of CD4 (+) CD25 (+) Foxp3+ regulatory T cells in ovalbumin-sensitized mice [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 148(3): 755–762.
- [25] WU QZ, TANG Y, HU XY, et al. Regulation of Th1/Th2 balance through OX40/OX40L signalling by glycyrrhizic acid in a murine model of asthma [J]. Respiriology, 2016, 21(1): 102–111.
- [26] COSMI L, LIOTTA F, MAGGI E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis [J]. Allergy, 2011, 66(8): 989–998.
- [27] AGRAWAL DK, SHAO Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation [J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2010, 10(1): 39–48.
- [28] WEI Y, LUO Q L, SUN J, et al. Bu-Shen-Yi-Qi formulae suppress chronic airway inflammation and regulate Th17/Treg imbalance in the murine ovalbumin asthma model [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, (164): 368–377.
- [29] LIU F, YU J, BAI L, et al. Pingchuan formula improves asthma via restoration of the Th17/Treg balance in a mouse model [J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2015, 15(1): 1–11.
- [30] MA C, MA Z, FU Q, et al. Curcumin attenuates allergic airway inflammation by regulation of CD4+CD25+ regulatory T cells (Tregs) /Th17 balance in ovalbumin-sensitized mice [J]. Fitoterapia, 2013, 87(1): 57–64.
- [31] MAMESSIER E, NIEVES A, LOREC A M, et al. T-cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma [J]. Allergy, 2008, 63(9): 1202–1210.
- [32] DOMINIK H, BARBARA K, MEHLHORN AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2007, 119(5): 1258–1266.
- [33] LI Y, FAN XS, YU J H, et al. CD4 (+)CD25 (+)FOXP3 (+) T cells, Foxp3 gene and protein expression contribute to antiasthmatic effects of San'ao decoction in mice model of asthma [J]. Phytomedicine, 2014, 21(5): 656–662.
- [34] KIM HJ, LEE HJ, JEONG SJ, et al. Cortex Mori Radicis extract exerts antiasthmatic effects via enhancement of CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells and inhibition of Th2 cytokines in a mouse asthma model [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 138(1): 40–46.
- [35] JIN H, LUO Q, ZHENG Y, et al. CD4+CD25+Foxp3+ T cells contribute to the antiasthmatic effects of Astragalus membranaceus extract in a rat model of asthma [J]. International Immunopharmacology, 2013, 15(1): 42–49.
- [36] DING J, SU J, ZHANG L, et al. Crocetin activates Foxp3 through TIPE2 in asthma-associated Treg cells [J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2015, 37(6): 2425–2433.
- [37] WARD CE, BAPTIST AP. Characteristics of complementary and alternative medicine (CAM) use among older adults with asthma [J]. The Journal of Asthma, 2016, 53(5): 546–552.
- [38] CLARK CE, ARNOLD E, LASSERSON TJ, et al. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis [J]. Primary Care Respiratory Journal, 2010, 19(4): 307–314.
- [39] ARNOLD E, CLARK C, LASSERSON TJ, et al. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008, 63(1): 845–848.
- [40] SINGH BB, KHORSAN R, VINJAMURY SP, et al. Herbal treatments of asthma: a systematic review [J]. The Journal of Asthma, 2007, 44(9): 685–698.

(编辑: 邹元平)