

DOI:10.13350/j.cjpb.240412

• 论著 •

草乌甲素对哮喘小鼠治疗作用及其机制研究^{*}

宋乔文¹, 许月野¹, 郭伟¹, 湛孝东¹, 赵金红¹, 李媛媛¹, 徐静云¹, 唐小牛^{1,2,*}

(1. 皖南医学院医学寄生虫学教研室, 安徽芜湖 241002; 2. 皖南医学院活性生物大分子研究安徽省重点实验室)

【摘要】 目的 研究草乌甲素对哮喘小鼠的治疗作用及其对气道上皮紧密连接蛋白 occludin, claudins 以及黏蛋白 5AC 的影响。**方法** 48 只 SPF 级 BALB/c 雌鼠以每组 12 只随机分成 4 组, 阴性对照组(NC 组), 哮喘组(AS 组), 草乌甲素(BLA 组)和地塞米松阳性对照组(Dex 组)。以粉尘螨提取浸液构建哮喘模型。酶联吸附反应(ELISA)检测血清 IgE 和肺泡灌洗液(BALF)中 IL-4、IFN- γ 及黏蛋白 5AC(MUC5AC)的含量; 苏木精-伊红(HE)和过碘酸-雪夫(PAS)染色观察肺组织病理改变; Western blot 和免疫荧光检测肺组织气道上皮紧密连接蛋白 occludin 和 claudins 表达; RT-qPCR 检测肺组织 MUC5AC mRNA 的表达。**结果** ELISA 结果表明: 与 AS 组(306.70 ± 46.73) ng/mL 相比, BLA 组小鼠 IgE(142.17 ± 25.66) ng/mL 水平显著下降; 与 AS 组(242.35 ± 41.81) pg/mL 相比, BLA 组小鼠 IL-4(166.76 ± 26.32) pg/mL 水平显著下降; 与 AS 组(272.34 ± 57.32) pg/mL 相比, BLA 组小鼠 IFN- γ (369.13 ± 51.41) pg/mL 水平显著上升; 与 AS 组(1.42 ± 0.34) ng/mL 相比, BLA 组小鼠 MUC5AC(0.66 ± 0.24) ng/mL 水平显著下降(均 $P < 0.01$)。HE 和 PAS 染色结果表明: 与 AS 组相比, BLA 组小鼠气道炎症细胞浸润, 杯状细胞增生等病理改变明显缓解。Western blot 结果表明: 与 AS 组相比, BLA 组小鼠 occludin、claudin-1 蛋白表达明显上调, claudin-4 蛋白表达明显下调(均 $P < 0.05$)。免疫荧光结果表明: 与 AS 组相比, BLA 组小鼠气道上皮紧密性明显改善。RT-qPCR 结果表明: 与 AS 组相比, BLA 组小鼠 *Muc5ac* mRNA 表达显著抑制($P < 0.01$)。**结论** 草乌甲素可能通过调节气道上皮紧密连接蛋白和 MUC5AC 的表达水平改善哮喘小鼠气道上皮屏障功能。

【关键词】 过敏性哮喘; 草乌甲素; 上皮屏障; 紧密连接蛋白; MUC5AC

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)04-0441-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Apr.; 19(4):441-445, 449.]

Study on therapeutic effect and mechanism of BLA in asthmatic mice

SONG Qiaowen¹, XU Yueye¹, GUO Wei¹, ZHAN Xiaodong¹, ZHAO Jinhong¹, LI Yuanyuan¹, XU Jingyun¹, TANG Xiaoniu^{1,2} (1. *Department of Medical Parasitology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China*; 2. *Anhui Province Key Laboratory of Biological Macromolecules Research, Wannan Medical College*)^{***}

【Abstract】 Objective To study the therapeutic effect of Bulleyaconitine A (BLA) on asthmatic mice and its effects on occludin, claudins and Mucin5AC (MUC5AC). **Methods** 48 female mice were randomly divided into 4 groups: NC group, AS group, BLA group and Dex group, with 12 mice in each group. The asthmatic model was established by the extract of *Dermatophagoides farinae*. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the content of Immunoglobulin E (IgE) in serum and interleukin-4 (IL-4), interferon- γ (IFN- γ) and MUC5AC in Bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Hematoxylin-eosin (HE) and Periodic Acid-Schiff (PAS) staining were used to observe the pathological changes of lung tissues. Western blot and immunofluorescence were used to detect the expression of occludin and claudins in lung tissues. RT-qPCR was used to detect the expression of *Muc5ac* mRNA in lung tissues. **Results** Compared with AS group, the levels of IgE in BLA group was significantly decreased (306.70 ± 46.73 ng/mL vs 142.17 ± 25.66 ng/mL, $P < 0.01$). Compared with AS group, the levels of IL-4 in BLA group was significantly decreased (242.35 ± 41.81 pg/mL vs 166.76 ± 26.32 pg/mL, $P < 0.01$). Compared with AS group, the levels of IFN- γ in BLA group was significantly increased (272.34 ± 57.32 pg/mL vs 369.13 ± 51.41 pg/mL, $P < 0.01$). Compared with AS group, the levels of MUC5AC in BLA group was significantly decreased (1.42 ± 0.34 ng/mL vs 0.66 ± 0.24 ng/mL, $P < 0.01$). Compared with the AS group, the airway inflammatory cell infiltration and goblet cell proliferation were significantly relieved in the BLA group. Compared with AS group, the expression of occludin and claudin-1 proteins in BLA group were significantly up-regulated ($P < 0.05$), and claudin-4 protein expression in BLA group was significantly down-regulated ($P < 0.05$). Immunofluorescence results showed that BLA could significantly improve the tightness of airway epithelium in asthmatic

* **【基金项目】** 安徽省高校自然科学重点基金(No. KJ2018A0263); 一种植物来源的具有除螨去屑功效的洗发水研发(No. H202106)。

** **【通讯作者】** 唐小牛, E-mail: txniu@163.com

【作者简介】 宋乔文(1998-), 女, 安徽人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 病原生物学。E-mail: 1632073170@qq.com

mice. Compared with AS group, the expression of *Muc5ac* mRNA in BLA group was significantly inhibited ($P < 0.01$).

Conclusion BLA may improve airway epithelial barrier function of asthmatic mice by regulating the expression levels of airway tight junction protein and MUC5AC.

【Key words】 allergic asthma; BLA; epithelial barrier; tight junction protein; MUC5AC

支气管哮喘是临床上很常见的肺部疾病。过敏性哮喘是其常见的一种类型,主要由过敏原引起,多种炎性细胞参与的气道变态反应性疾病。尘螨是引起哮喘重要的过敏原之一,哮喘患者中80%以上对尘螨过敏^[1]。人们对于哮喘发病机制的认识至今仍不完全清楚,普遍认为关键机制是Th1/Th2比例失衡^[2-3]。随着研究的不断深入,人们发现气道的抵御屏障在哮喘的发病过程中起着至关重要的保护作用^[4]。气道上皮密切暴露于外界环境中,是抵御伤害刺激的第一道防线,具有重要的物理屏障和调节过敏反应的作用^[5]。该屏障的保护作用来源于气道上皮间的顶端连接复合物以及表面的黏液层^[6]。顶端连接复合物主要由紧密连接蛋白(occludin、claudins)组成^[7],在调控上皮细胞周围的通透性及维持稳定的肺微环境中起重要作用^[8];正常情况下的黏液层则具有润滑和防御细菌病毒入侵等保护作用。大量研究证实哮喘患者的气道上皮屏障完整性受损且存在明显的功能障碍^[9-10]。

草乌甲素(Bulleyaconitine A, BLA)是一种从乌头碱植物中提取的高活性生物碱^[11],多项实验研究表明其具有明显的镇痛、抗炎以及免疫调节等作用^[12-13]。前期的研究表明,BLA可通过激活PKC- δ /NF- κ B信号通路缓解卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘小鼠气道炎症^[14]。但BLA对粉尘螨诱导的过敏性哮喘气道上皮的影响,尚未见文献报道。本研究旨在通过检测BLA对粉尘螨诱导的过敏性哮喘小鼠气道上皮紧密连接蛋白occludin、claudins以及黏蛋白5AC(MUC5AC)的表达,探讨BLA治疗哮喘的可能机制,为临床治疗哮喘药物的筛选提供新的途径。

材料与方法

1 材料

1.1 实验动物 4周龄SPF级BALB/c雌鼠48只,体重18~22 g,购自河南斯克贝斯公司。

1.2 主要试剂 粉尘螨提取浸液,含量为9.742 mg/mL(本实验室制备);草乌甲素标准品和[Al(OH)₃]购自上海源叶公司;BCA蛋白定量试剂盒、HRP山羊抗兔二抗、ECL显色试剂盒和IgE、IL-4、IFN- γ ELISA试剂盒(Biosharp);MUC5AC ELISA试剂盒(泉州睿信生产);兔抗小鼠occludin、claudin-1、claudin-4和 β -actin抗体(北京博奥森生产);引物(上海生工生产);HE和PAS染色试剂盒、RIPA裂解液

和PMSF(南京碧云天生产);总RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒和SuperReal荧光定量试剂盒(北京天根生产)。

1.3 主要仪器设备 402AI型超声雾化仪(江苏鱼跃产品);超纯水仪(美国Millipore产品);组织研磨仪(上海净信产品);化学发光成像仪(美国Bio-Rad产品);多功能酶标仪(瑞士TECAN);荧光定量PCR仪(瑞士Roche)。

2 方法

2.1 制备小鼠哮喘模型 小鼠随机分为4组:NC组,AS组,BLA组和Dex组,一组12只。参考文献[14]造模方法作为参照,以粉尘螨提取浸液构建哮喘小鼠模型。BLA组和Dex组给药剂量分别为0.48 mg/kg和1 mg/kg。

2.2 血清IgE水平测定 粉尘螨提取浸液末次激发24 h后,每组随机选6只眼眶取血,静置30 min,4℃ 3 000 r/min(离心半径7.7 cm)离心10 min,ELISA检测上清IgE含量。

2.3 支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中IL-4、IFN- γ 和MUC5AC水平测定 末次激发24 h后,每组取6只腹腔注射200 μ L的5%水合氯醛麻醉,参考文献[14]收集BALF,ELISA检测上清IL-4、IFN- γ 和MUC5AC的含量。

2.4 肺组织HE和PAS染色 分离上述步骤小鼠肺组织,浸泡于4%的多聚甲醛24 h,经包埋脱水后做常规石蜡切片,进行HE和PAS染色。

2.5 蛋白免疫印迹(Western blot)实验 分离小鼠肺组织,存于-80℃冰箱。每组称取25 mg肺组织,提取总蛋白。蛋白浓度的检测采用BCA法。提取的蛋白经12% SDS-PAGE电泳后转膜,以marker的分子量为对照,裁取目的蛋白所在区域的PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭1 h,分别置于对应的一抗中孵育过夜,孵育温度为4℃。TBST漂洗3次,于室温下孵育二抗1 h,洗膜后进行ECL显色曝光。Image J分析条带灰度值, β -actin作为目的蛋白的内参对照。

2.6 免疫荧光实验 取2.4步骤中4 μ m石蜡切片于60℃烘箱脱蜡后,置于煮沸的枸橼酸盐中进行抗原修复,冷却后PBS漂洗3次,滴加5%牛血清蛋白室温封闭1 h,分别与对应的一抗孵育过夜,孵育温度为4℃,于室温下孵育二抗1 h,漂洗后DAPI荧光封片剂避光封片,荧光显微镜下观察。

2.7 RT-qPCR 检测 MUC5AC mRNA 的表达 取小鼠肺组织提取总 RNA。以 mRNA 为模板, 逆转录合成 cDNA 进行 PCR 扩增。参考文献[15]合成 β -actin 和 MUC5AC 的引物序列, 数据处理采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法。

2.8 统计分析 统计学分析采用 SPSS 软件, 结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间样本的均数比较采用单因素方差分析(LSD-*t* 或 Thamhane's *T*₂), *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 哮喘小鼠行为学表现

AS 组小鼠每次雾化时都表现出不同程度的哮喘速发症状, 比如抓耳挠背、打喷嚏、烦躁不安、呼吸频率增加等; NC 组小鼠活动自如, 未见明显异常。BLA 组和 Dex 组小鼠上述哮喘症状明显减轻, 活动尚可。

2 小鼠血清总 IgE 水平

ELISA 法检测结果显示, NC 组、AS 组、BLA 组和 Dex 组的血清总 IgE 水平分别为(69.85 $\pm$ 15.26) ng/mL、(306.70 $\pm$ 46.73) ng/mL、(142.17 $\pm$ 25.66) ng/mL 和(160.58 $\pm$ 34.78) ng/mL。与 NC 组相比, AS 组 IgE 抗体含量明显升高(*P* < 0.01); 与 AS 组相比, BLA 组和 Dex 组 IgE 含量明显降低(*P* < 0.01) (图 1A)。

3 小鼠 BALF 中 IL-4 和 IFN- γ 表达水平

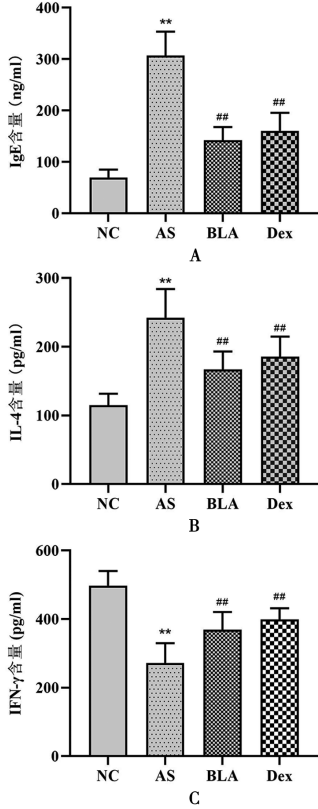
ELISA 法检测结果显示, NC 组、AS 组、BLA 组、Dex 组的 IL-4 水平分别为(114.94 $\pm$ 16.75) pg/mL、(242.35 $\pm$ 41.81) pg/mL、(166.76 $\pm$ 26.32) pg/mL、(185.62 $\pm$ 29.36) pg/mL。AS 组较 NC 组 IL-4 水平明显升高(*P* < 0.01); BLA 组和 Dex 组可显著降低 AS 组 IL-4 表达水平(*P* < 0.01) (图 1B); NC 组、AS 组、BLA 组、Dex 组的 IFN- γ 表达水平分别为(497.65 $\pm$ 42.68) pg/mL、(272.34 $\pm$ 57.32) pg/mL、(369.13 $\pm$ 51.41) pg/mL、(398.59 $\pm$ 33.35) pg/mL。AS 组较 NC 组 IFN- γ 水平明显降低(*P* < 0.01); BLA 组和 Dex 组可显著升高 AS 组 IFN- γ 表达水平(*P* < 0.01)。

4 小鼠肺组织病理变化

HE 染色结果显示, NC 组小鼠肺组织内仅有少量炎症细胞浸润, 支气管壁与肺泡上皮细胞结构完整, 未见明显水肿和充血; AS 组小鼠气道可见明显炎症细胞浸润, 支气管上皮细胞严重脱落, 支气管壁呈现不同程度的水肿, 塌陷等破坏; BLA 组和 Dex 组小鼠气道炎症反应较 AS 组明显改善, 嗜酸性粒细胞浸润明显减少以及支气管壁破坏程度显著下降等。

PAS 染色结果显示, NC 组小鼠管腔黏膜完整, 未

见明显杯状细胞增生和黏液分泌增多; AS 组小鼠可见大量增生的杯状细胞, 管腔内黏液分泌物明显增多; BLA 组和 Dex 组小鼠黏膜均较为完整, 杯状细胞增生程度较 AS 组明显减少, 管腔内仅有少量黏液分泌(图 2)。



A 血清中 IgE 含量 B BALF 中 IL-4 含量 C BALF 中 IFN- γ 的含量(与 NC 组比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01; 与 AS 组比较, # *P* < 0.05, ## *P* < 0.01)

图 1 小鼠血清总 IgE 及肺泡灌洗液中 IL-4、IFN- γ 的含量

A Levels of IgE in serum B Levels of IL-4 in BALF C Levels of IFN- γ in BALF (* *P* < 0.05, ** *P* < 0.01; # *P* < 0.05, ## *P* < 0.01)

Fig. 1 Levels of serum total IgE and IL-4, IFN- γ in BALF of mice

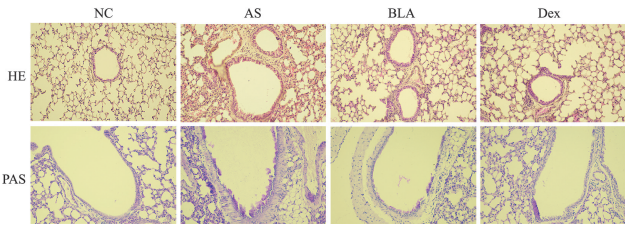


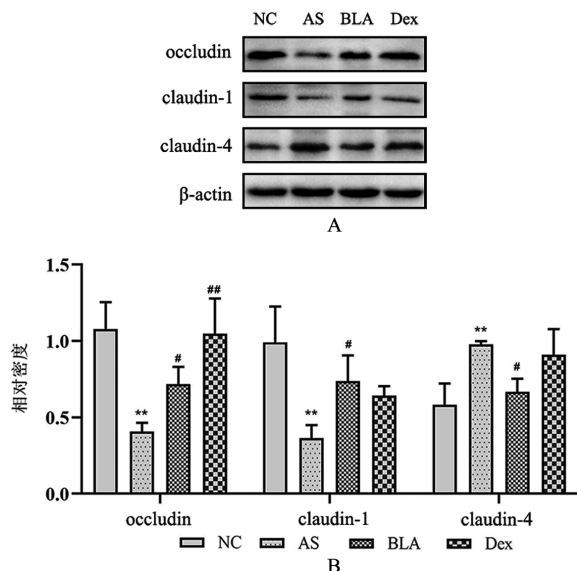
图 2 小鼠肺组织病理变化(200 $\times$)

Fig. 2 Observation of pathological section in lung tissues (200 $\times$)

5 小鼠肺组织 occludin、claudin-1 及 claudin-4 的蛋白表达

Western blot 结果显示, AS 组较 NC 组 occludin、claudin-1 蛋白表达明显下降, claudin-4 表达显著提升, 差异均具有统计学意义(*P* < 0.01); BLA 组与 AS 组相比较, occludin、claudin-1 蛋白表达显著提升(*P* <

0.05), claudin-4 表达显著降低($P < 0.05$); Dex 组与 AS 组相比, occludin 蛋白表达也呈现明显的提高($P < 0.01$), 而 claudin-1 和 claudin-4 蛋白表达与 AS 组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)(图 3)。



A Western blot 检测 occludin、claudin-1 和 claudin-4 蛋白表达水平 B occludin、claudin-1 和 claudin-4 蛋白的相对密度(与 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 AS 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$)

图 3 小鼠肺组织 occludin、claudin-1 和 claudin-4 蛋白表达情况

A The expression of occludin, claudin-1 and claudin-4 were detected by Western blot B Relative density of occludin, claudin-1 and claudin-4 proteins(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$)

Fig. 3 Expression of occludin, claudin-1 and claudin-4 proteins in mouse lung tissue

免疫荧光结果显示, NC 组 occludin、claudin-1 及 claudin-4 蛋白在小鼠气道上皮细胞表面和细胞内均有大量表达, 排列完整有序及紧密; AS 组小鼠气道上皮屏障完整性被破坏, occludin 和 claudin-1 蛋白表达量较 NC 组明显减少, 且排列松散无序, claudin-4 蛋白表达量较 NC 组明显增多; 与 AS 组相比较, BLA 治疗后小鼠气道上皮完整性在一定程度上得到改善, occludin 和 claudin-1 表达量明显提高, 排列也相对完整和紧密, claudin-4 表达量也明显减少(图 4)。

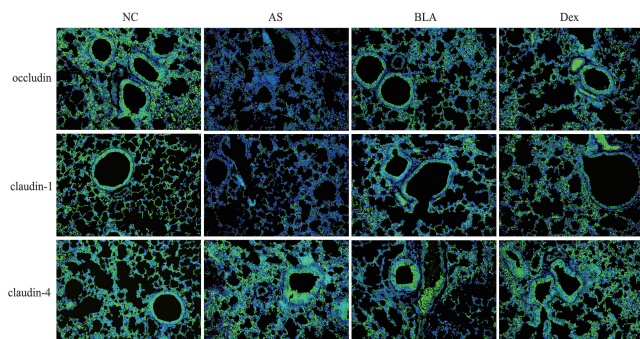
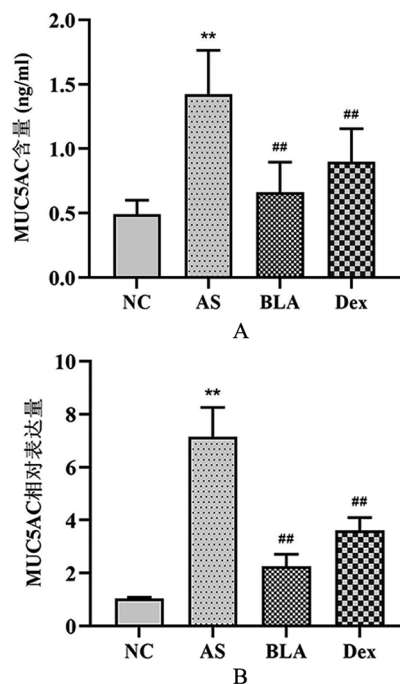


图 4 肺组织 occludin、claudin-1、claudin-4 蛋白表达(免疫荧光, 200×)
Fig. 4 Protein expression of occludin, claudin-1 and claudin-4 in lung tissues (IF, 200×)

6 小鼠 BALF 中 MUC5AC 的水平及肺组织 *Muc5ac* mRNA 的表达

ELISA 结果显示, NC 组、AS 组、BLA 组和 Dex 组的 MUC5AC 水平分别为(0.49 ± 0.11) ng/mL、(1.42 ± 0.34) ng/mL、(0.66 ± 0.24) ng/mL、(0.90 ± 0.26) ng/mL。与 NC 组相比, AS 组 MUC5AC 水平明显升高($P < 0.01$); BLA 和 Dex 治疗后可显著降低 AS 组 MUC5AC 水平($P < 0.01$)(图 5A)。



A BALF 中 MUC5AC 含量 B *Muc5ac* mRNA 表达情况(与 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 AS 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$)

图 5 小鼠 MUC5AC 的含量及 mRNA 表达

A Levels of MUC5AC in BALF B Expression of *Muc5ac* mRNA (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$)

Fig. 5 The levels and mRNA expression of MUC5AC in mice

RT-qPCR 结果显示, AS 组较 NC 组小鼠 *Muc5ac* mRNA 表达水平显著提高($P < 0.01$); BLA 组和 Dex 组与 AS 组相比, *Muc5ac* mRNA 表达明显降低($P < 0.01$)(图 5B)。

讨论

哮喘是一种气道炎症性疾病, 气道上皮先天性的免疫缺陷和面对各种损伤时的反应是哮喘疾病起源和进展的关键, 气道上皮信号通路紊乱不仅导致了哮喘的易感性, 还导致了哮喘的气道炎症和气道重塑^[16]。气道上皮物理屏障的完整性由上皮细胞间的连接构成, 其中紧密连接位于上皮细胞间隙表面的最顶端部位, 可调节细胞旁通透性^[17], 是细胞间最基本和最常见的组织结构形式。紧密连接主要由 occludin, claudins, ZO-1/2, cingulin 等蛋白组成^[18]。Xiao

等^[19]发现哮喘患者的气道上皮 occludin 蛋白分布明显不规则,细胞间严重缺乏,导致气道的紧密连接完整性中断。Jia 等^[20]发现当敲除 claudin-1 基因时,会加重屋尘螨诱导的哮喘小鼠气道炎症反应。有研究表明严重哮喘模型的气道上皮细胞出现明显的脱落和死亡,且 occludin 和 claudin-1 蛋白的表达被显著降解,进一步阐述了 occludin, claudin-1 蛋白在维持气道上皮细胞完整性中的重要性^[21]。与之不同的是 claudin-4 可能在肺泡上皮中代表一种促进肺泡液清除的保护性反应蛋白^[22-23]。Lee 等^[24]发现哮喘小鼠气道紧密连接被破坏的同时 claudin-4 mRNA 和 claudin-4 蛋白表达增加,在敲除 claudin-4 基因后,Der p1 诱导的抗炎细胞因子 IL-4、中文 IL-5、中文 IL-13 表达也明显提高。

本研究通过构建粉尘螨哮喘小鼠模型,给予 BLA 治疗后发现小鼠呼吸急促、点头呼吸、抓耳挠背等哮喘速发症状明显减轻;ELISA 检测发现 BLA 可显著降低哮喘小鼠 IgE 抗体、IL-4 以及提高 IFN- γ 的含量;肺部病理切片显示 BLA 可明显改善哮喘小鼠气道炎症细胞浸润,杯状细胞增生和黏液分泌增多等病理特征,对哮喘起到了一定的治疗作用。进一步研究发现 BLA 可提高哮喘小鼠肺组织 occludin、claudin-1 蛋白表达,以及降低 claudin-4 蛋白表达,在一定程度上恢复了上皮细胞紧密连接的完整性,提示 BLA 治疗哮喘小鼠的机制与气道上皮紧密连接蛋白 occludin、claudin-1 上调以及 claudin-4 下调有关。上述结果表明,BLA 对哮喘小鼠气道上皮细胞紧密连接的完整性可能具有一定的保护作用。

气道黏液分泌增多也是哮喘患者重要的病理特征之一。在健康人群的气道中仅分泌少量的黏液,这些少量黏液不仅可以清除沉积在呼吸道内的颗粒物,还可以作为抗菌物质和溶菌酶,在维持呼吸道正常的生理过程中起着至关重要的作用^[25-26]。但当黏液分泌过多不能及时清除时,可能会造成呼吸道堵塞^[27]。气道黏液的主要成分是黏蛋白,MUC5AC 是其重要组分^[28]。研究表明,MUC5AC 不仅能引起黏液阻塞,还参与气道的高反应性^[29]。因此,抑制哮喘炎症期间主要表达上调的黏蛋白的产生,对急性和重型哮喘的治疗有重大帮助。本实验结果表明哮喘小鼠 MUC5AC 含量和 *Muc5ac* mRNA 的表达明显高于正常组。给予 BLA 治疗后 BALF 中的 MUC5AC 含量明显减少,肺组织中的 *Muc5ac* mRNA 表达也明显降低。结果提示 BLA 治疗哮喘小鼠的机制可能与降低 MUC5AC 的含量以及下调 *Muc5ac* mRNA 的表达有关。

综上,BLA 可通过恢复气道上皮的紧密连接结构,以及降低黏蛋白的表达修复受损的气道屏障,这可

能是 BLA 缓解哮喘气道炎症,改善哮喘气道重塑的作用机制之一。

【参考文献】

- [1] Chung YJ, Copeland LB, Doerfler DL, et al. The relative allergenicity of *Stachybotrys chartarum* compared to house dust mite extracts in a mouse model[J]. *Inhal Toxicol*, 2010, 22(6): 460-8.
- [2] Asayama K, Kobayashi T, Dalessandro-Gabazza CN, et al. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance[J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2267-2278.
- [3] Zhang B, Zeng M, Zhang Q, et al. Ephedrae Herba polysaccharides inhibit the inflammation of ovalbumin induced asthma by regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cell immune imbalance[J]. *Mol Immunol*, 2022, 152: 14-26.
- [4] Raby KL, Michaeloudes C, Tonkin J, et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1201658.
- [5] Yang Y, Jia M, Ou Y, et al. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review[J]. *Clin Respir J*, 2021, 15(10): 1027-1045.
- [6] 刘凌志,董必英,郭栋伟. 呼吸道合胞病毒感染与支气管哮喘发病的关系研究[J]. *当代医学*, 2019, 25(29): 191-194.
- [7] Fu C, Hao S, Xu X, et al. Activation of SIRT1 ameliorates LPS-induced lung injury in mice via decreasing endothelial tight junction permeability[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(5): 630-641.
- [8] Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium[J]. *Tissue Barriers*, 2013, 1(4): e24997.
- [9] Chatziparasidis G, Bush A, Chatziparasidi MR, et al. Airway epithelial development and function: A key player in asthma pathogenesis? [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2023, 47: 51-61.
- [10] Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(6): 1736-1751.
- [11] Li TF, Gong N, Wang YX. Ester hydrolysis differentially reduces aconitine-induced anti-hypersensitivity and acute neurotoxicity: involvement of spinal microglial dynorphin expression and implications for aconitum processing[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 367.
- [12] Liu L, Wang S, Xing H, et al. Bulleyaconitine A inhibits the lung inflammation and airway remodeling through restoring Th1/Th2 balance in asthmatic model mice[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(7): 1409-1417.
- [13] Peng J, Xiao S, Xie J, et al. Bulleyaconitine A reduces fracture-induced pain and promotes fracture healing in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1046514.
- [14] 张文琪,孙甜,吕业超,等. 草乌甲素治疗过敏性哮喘小鼠气道炎症的初步探讨[J]. *泰山医学院学报*, 2019, 40(1): 1-6.
- [15] 杨红霞,石清红,翁敏华,等. 人羊膜间充质干细胞移植对哮喘小鼠气道杯状细胞增生及黏蛋白 5ac 表达的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(25): 4050-4055.

(下转 449 页)

此,今后应加强以下几方面工作:1)加强宣传教育。可通过定期组织开展土源性线虫知识讲座、培训班等活动大力宣传土源性线虫的相关知识,对民工、老年人、学生、儿童等开展健康教育,提高群众的自我保健意识和能力,帮助其形成良好的卫生习惯^[14-15];2)加强部门间的合作,强化对重点人群的监测,加大对托幼机构、学校、工地等重点场所的监测力度;3)大力发展经济,提高居民的收入水平,这对于鞭虫病的防控具有决定性的作用。

【参考文献】

- [1] 许艳,卜秀芹,张佃波,等. 2015年山东省农村地区人体肠道寄生虫感染现状调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2019,37(3):260-265.
- [2] 王丹丹. 中国土源性线虫病流行状况与危险因素分析[D]. 中南大学,2013.
- [3] 倪碧娴,徐祥珍,金小林,等. 2017-2021年江苏省土源性线虫感染情况监测分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2022,40(6):730-736.
- [4] 柳素珍,纪锋颖,李学奎,等. 山东省青岛市人体寄生虫病感染情况[J]. 中国热带医学,2019,19(01):34-36.
- [5] 李奔福,吴方伟,严信留,等. 云南省人体鞭虫感染状况调查[J]. 中国热带医学,2021,21(3):259-263.
- [6] 谢君,李珊珊,陈亚林. 2011-2015年重庆市土源性线虫市级监测点监测结果分析[J]. 热带病与寄生虫学,2018,16(1):1-4.
- [7] 王用斌,许艳,孔祥礼,等. 山东省胶东地区居民肠道寄生虫感染及相关认知行为状况调查[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2014,26(4):376-381.
- [8] 许艳,缪峰,孔祥礼,等. 鲁西北地区居民肠道寄生虫感染及相关因素调查[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2014,26(5):534-537,546.
- [9] 徐北霜,王莹,董健,等. 2011年德州市农村居民土源性线虫感染及认知行为现状[J]. 中国血吸虫病防治志,2014,26(3):314-315,322.
- [10] 陈优梅,陈宇浩,宋晓炜. 2009-2017年新昌县土源性线虫感染监测结果分析[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2018,30(3):346-348.
- [11] 陈宝建,李莉莎,张榕燕,等. 福建省2006-2010年土源性线虫感染的监测[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2012,30(1):52-55.
- [12] 诸欣平,苏川. 人体寄生虫学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [13] 龚希. 土源性线虫病流行地区健康教育干预试验的研究[D]. 西南医科大学,2018.
- [14] 彭荣文,王依娜. 健康教育在农村控制肠道寄生虫感染的应用性研究[J]. 医学动物防治,2004,20(8):469-471.
- [15] 徐辉. 健康教育在土源性线虫病综合防治中的效果[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2011,23(5):595-596.

【收稿日期】 2023-10-16 【修回日期】 2024-01-09

(上接 445 页)

- [16] Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis[J]. Immunol Rev,2011,242(1):205-219.
- [17] 李佳,高金明. 气道上皮功能障碍在哮喘发病机制中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2023,17(1):38-44.
- [18] Sugita K, Kabashima K. Tight junctions in the development of asthma, chronic rhinosinusitis, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, and inflammatory bowel diseases[J]. J Leukoc Biol, 2020,107(5):749-762.
- [19] Xiao C, Puddicombe SM, Field S, et al. Defective epithelial barrier function in asthma[J]. J Allergy Clin Immunol,2011,128(3):549-56. e1-12.
- [20] Jia Z, Bao K, Wei P, et al. EGFR activation-induced decreases in claudin1 promote MUC5AC expression and exacerbate asthma in mice[J]. Mucosal Immunol,2021,14(1):125-134.
- [21] Pham DL, Ban GY, Kim SH, et al. Neutrophil autophagy and extracellular DNA traps contribute to airway inflammation in severe asthma[J]. Clin Exp Allergy,2017,47(1):57-70.
- [22] Kage H, Flodby P, Gao D, et al. Claudin 4 knockout mice: normal physiological phenotype with increased susceptibility to lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2014,307(7):L524-36.
- [23] Rokkam D, Lafemina MJ, Lee JW, et al. Claudin-4 levels are associated with intact alveolar fluid clearance in human lungs[J]. Am J Pathol,2011,179(3):1081-1087.
- [24] Lee PH, Kim BG, Lee SH, et al. Alteration in claudin-4 contributes to airway inflammation and responsiveness in Asthma[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2018,10(1):25-33.
- [25] Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins, mucus, and goblet cells[J]. Chest,2018,154(1):169-176.
- [26] 辛云卓,宋东,谢笑多,等. 细粒棘球绦虫抗原 Fis1T 细胞表位肽缓解过敏性哮喘小鼠气道炎症的免疫学作用研究[J]. 中国病原生物学杂志,2024,19(1):47-51,55.
- [27] Welsh KG, Rousseau K, Fisher G, et al. MUC5AC and a glycosylated variant of MUC5B alter mucin composition in children with acute Asthma[J]. Chest,2017,152(4):771-779.
- [28] Bonser LR, Erle DJ. Airway Mucus and Asthma: The role of MUC5AC and MUC5B[J]. J Clin Med,2017,6(12):112.
- [29] Evans CM, Raclawska DS, Ttofali F, et al. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity[J]. Nat Commun,2015,6:6281.

【收稿日期】 2023-11-27 【修回日期】 2024-02-25