

基于生物化学网络探讨山豆根干预哮喘的作用机制及物质基础

何雅风, 李红美, 魏明星, 唐文雅, 张帅男, 李煦照*

贵州中医药大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年7月15日; 录用日期: 2022年8月9日; 发布日期: 2022年8月15日

摘要

目的: 研究山豆根(*Sophora tonkinensis* Gagnep)治疗哮喘的物质基础和作用机制。方法: 首先对山豆根进行液相色谱-质谱联用分析, 获得山豆根的化学成分, 随后通过数据库TCMIP, 获得山豆根成分所能预测的靶点。在CTD数据库中, 查找出与哮喘相关靶点, 通过韦恩图对山豆根化学成分的靶点与其哮喘相关靶点进行结合, 得出二者相互交叉的部分, 即为交集靶点。采用Cytoscape v3.8.0软件构建“成分-靶点-疾病”的网络关系, 采用DAVID数据库对交集靶点进行KEGG通路分析。最后对交集靶点进一步分析, 获得山豆根治疗哮喘的核心靶点。结果: 获得127个交集靶点与12个山豆根治疗哮喘的活性成分, 筛选出31条KEGG信号通路, 进一步挑选出核心靶点7个。结论: 本文对山豆根具有多成分、多靶点、多通路等特点的哮喘治疗方法进行了研究和分析, 为今后哮喘的治疗提供了理论依据。

关键词

生物化学网络, 山豆根, 哮喘, 物质基础, 作用机制, 靶点

Study on the Mechanism and Material Basis of *Sophora Tonkinensis* Gagnep on Asthma Based on Biochemical Network

Yafeng He, Hongmei Li, Mingxing Wei, Wenya Tang, Shuainan Zhang, Xuzhao Li*

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Jul. 15th, 2022; accepted: Aug. 9th, 2022; published: Aug. 15th, 2022

Abstract

Objective: To study the material basis and mechanism of *Sophora tonkinensis* Gagnep in the treat-

*通讯作者。

文章引用: 何雅风, 李红美, 魏明星, 唐文雅, 张帅男, 李煦照. 基于生物化学网络探讨山豆根干预哮喘的作用机制及物质基础[J]. 药物化学, 2022, 10(3): 265-274. DOI: 10.12677/hjmce.2022.103027

ment of asthma. **Methods:** Firstly, the chemical constituents of *Sophora tonkinensis* Gagnep were analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry, and then the predicted targets of *Sophora tonkinensis* Gagnep were obtained by TCMIP database. In the CTD database, find out the asthma related targets, combine the targets of chemical components of *Sophora tonkinensis* Gagnep and its asthma related targets through Wayne diagram, and get the intersection part of the two. Those were the intersection targets. Cytoscape v3.8.0 software was used to construct the network relationship of “component-target-disease”, and DAVID database was used to analyze the KEGG pathway of the intersection targets. Finally, the intersection targets were further analyzed to obtain the core target of *Sophora tonkinensis* Gagnep in the treatment of asthma. **Results:** One hundred and twenty-seven intersecting targets and twelve active components of *Sophora tonkinensis* Gagnep were obtained, thirty-one KEGG signal pathways were screened, and seven core targets were further selected. **Conclusion:** This paper studied and analyzed the treatment of asthma with the characteristics of multi-components, multi-targets and multi-pathways, which provided a theoretical basis for the future treatment of asthma.

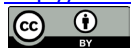
Keywords

Biochemical Network, *Sophora Tonkinensis* Gagnep, Asthma, Material Basis, Mechanism of Action, Target

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据流行病学的调查,发现哮喘的患病概率具有普遍增加的趋势[1]。哮喘患者呼吸困难,并常伴有胸闷,气喘等症状,严重影响了人们的生活质量。西医对哮喘的治疗,不良反应较大,而具有“辨证论治、整体观念”的中医特色治疗方法应运而生[2]。

山豆根是豆科越南槐(*Sophora tonkinensis* Gagnep)的干燥根和根茎,产地以广西、贵州为主。其药性苦寒,归肺经、胃经,中药本草中多记载了其功效为清热解毒、消肿利咽,临床常用于肺热咳嗽、火毒蕴结等症。通过对其临床应用与现代研究表明[3] [4] [5],山豆根对哮喘有一定治疗基础,但其对哮喘的作用机制尚不清晰。运用生物化学网络的研究方法可以解决这一难题,它在中医药领域的应用广泛:不仅适合于单味中药的分析,如余丹等[6]运用生物化学网络研究补骨脂引起肝脏损伤的作用机制;而且也适合于中药复方分析,如刘嫣然等[7]采用生物化学网络探讨芍药甘草汤干预三叉神经痛的作用机制。本文同样采用生物化学网络的研究方法,对山豆根治疗哮喘的潜在作用机制与物质基础进行探究,这将为后续的临床推广和使用夯实基础。

2. 材料、仪器

2.1. 材料及试剂

山豆根药材由济仁堂中药饮片厂(中国贵阳,批号:20180101)提供。其凭证样本为(GUTCM-VS-2019 002)保存于贵州中医药大学药学院。甲酸、乙腈、甲醇均购自国药集团化学试剂有限公司。

2.2. 仪器

RE-5203 型旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器有限公司;DRHH-2 型数显恒温水浴锅,上海双捷实验

设备有限公司; 800A 微型粉碎机, 鹤壁市永心电子科技有限公司; BK-F010T 型冻干机, 山东博科科学仪器有限公司; 5427R 型离心机, 艾本德中国有限公司; ExionLC™ AC 型超高压液相色谱仪, 美国 AB SCIEX 公司; TripleTOF 5600 型高分辨质谱仪, 美国 AB SCIEX 公司; ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱, 美国 Milford Waters 公司。

3. 方法

3.1. 山豆根提取物的制备

山豆根药材通过粉碎过筛加入十倍体积的蒸馏水回流提取 2 h, 将回流提取的液体再用滤纸过滤一次。对药渣再加入十倍体积的蒸馏水继续回流提取两次, 同样每次 2 h, 并过滤。最后合并三次滤液, 通过旋转蒸发器对提取液进行浓缩, 再制成冻干粉末至恒重, 得到山豆根提取物, 用于实验。

3.2. 山豆根提取物的液相 - 质谱检测

采用 SCIEX-ExionLC™ AC 液相色谱(LC)系统和 SCIEX 5600+Q-TOF 质谱仪(MS)分析山豆根水提取物的色谱曲线。色谱分离在 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱上进行, 柱温为 40℃, 流速为 0.4 mL/min。水溶剂系统以 0.1%的甲酸水溶液(流动相 A)-0.1%乙腈(流动相 B)进行梯度洗脱。洗脱程序为: 5%~14%的流动相 B, 0~3 分钟; 14%流动相 B, 3~3.5 分钟; 14%~28%流动相 B, 3.5~5 分钟; 28%流动相 B, 5~6.5 分钟; 28%~60%流动相 B, 6.5~12 分钟; 60%流动相 B, 12~13.5 分钟; 60%~100%流动相 B, 13.5~18 分钟; 100%流动相 B, 18~25 分钟。进样体积为 5.0 μL。

质谱分析检测条件: 采用电喷雾离子源, 离子扫描方式是正、负离子全扫描模式, MS (m/z)扫描范围为 100~1200。MS/MS (m/z)扫描范围为 50~1200。源参数设置如下: 扫描类型 TOF; 源温度 550℃; 去集电位: 90 V; 雾化气压: 150 psi; 辅助气压: 250 psi; 气帘气压: 35 psi; 喷雾电压: 正离子模式: 5500 V、负离子模式: -4500 V, 碰撞能差: 在 MS 模式下为 10 V, 在 MSMS 模式为 35 V/-35 V。

3.3. 山豆根提取物的数据分析

基于 NIST 和 METLIN 的 MS/MS 集成数据库, 采用 QI 软件(2.4 版, Waters, MA, USA)对山豆根的水溶液提取物进行成分鉴定。

3.4. 筛选山豆根有效活性成分与哮喘的靶点

通过液相色谱 - 质谱联用仪(LC-MS/MS)分析山豆根的主要有效成分, 并进行山豆根的相关文献分析, 将山豆根的化学成分代入 TCMIP 数据库(<http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/Home/Index/index>)中, 选择 Candidate Target Genes 这一栏, 即为成分所能预测的靶点。根据成分靶点可能性, 筛选 0.9 以上的靶点进行汇总。在 CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)获得哮喘相关靶点。采用韦恩图(Venny2.1.0)将山豆根化学成分成分的靶点与其哮喘有关的靶点相结合, 得出二者相互交叉的部分, 即为交集靶点。最后采用 Cytoscape v3.8.0 软件建立“成分 - 靶点 - 疾病”之间的关系。

3.5. KEGG 通路富集分析

把交集靶点代入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>), 选择研究对象为人类(Homo sapiens), 对 KEGG 通路进行分析, 将错误发现率(FDR)值设为小于 0.05。

3.6. 构建蛋白 - 蛋白互作(PPI)网络

把交集靶点代入 String 数据库(<https://string-db.org/>), 并建立 PPI 网络图。

3.7. 分析干预交集靶点的有效成分，筛选核心靶点

从交集靶点分析筛选得出干预这些靶点的山豆根治疗哮喘的有效成分，将交集靶点代入 String 数据库，获得蛋白相互关系的网络，把该网络导入软件 Cytoscape v3.8.0，通过 Degree 值进行筛选，选择 Degree 值排名前 7 的靶点进行汇总，即为核心靶点。

4. 结果

4.1. 有效成分及靶蛋白的分析

山豆根的原植物(图 1)经贵州中医药大学药学院李煦照副教授鉴定，为豆科越南槐(*Sophora tonkinensis* Gagnep)的干燥根和根茎。通过 LC-MS/MS 获得山豆根成分 147 个，其中包括黄酮类 33 个，生物碱类 26 个，有机酸类 21 个，苯丙素类 12 个，萜类 8 个，糖苷类 7 个，木脂素类 6 个，香豆素类 4 个，氨基酸类 4 个，糖类 3 个，酚类 2 个，甾体类 1 个，醌类 1 个，其他类 19 个。随后用 TCMIP 数据库获得山豆根的成分所能干预的靶点。以可能性取 0.9 以上靶点进行汇总，删除重复项后，获得山豆根成分所能预测的靶点 139 个。从 CTD 中得到哮喘有关的靶点。最后利用 Venny2.1.0 取山豆根的成分靶点和哮喘的有关靶点之间相互交叉的部分，获得交集靶点 127 个(图 2)。采用 Cytoscape v3.8.0 软件对“成分 - 靶点 - 疾病”的网络进行构建(图 3)。从交集靶点分析筛选得出干预这些靶点的山豆根治疗哮喘的有效成分 12 个，得出蛋白与蛋白之间相互作用的核心靶点 7 个(表 1)。



Figure 1. *Sophora tonkinensis* Gagnep
图 1. 山豆根的原植物

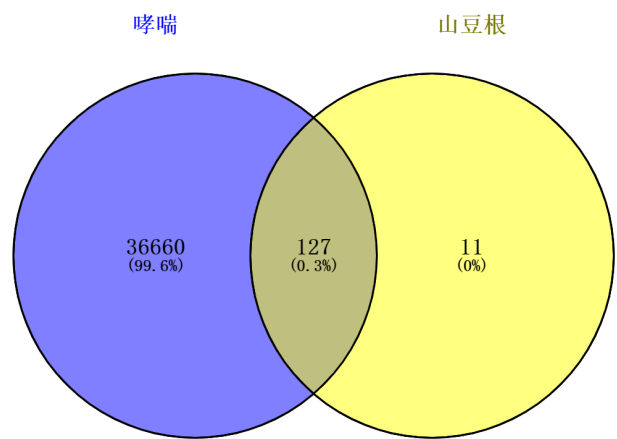


Figure 2. Venny diagram of the target of *Sophora tonkinensis* Gagnep for asthma intervention
图 2. 山豆根干预哮喘的靶点 Venny 图

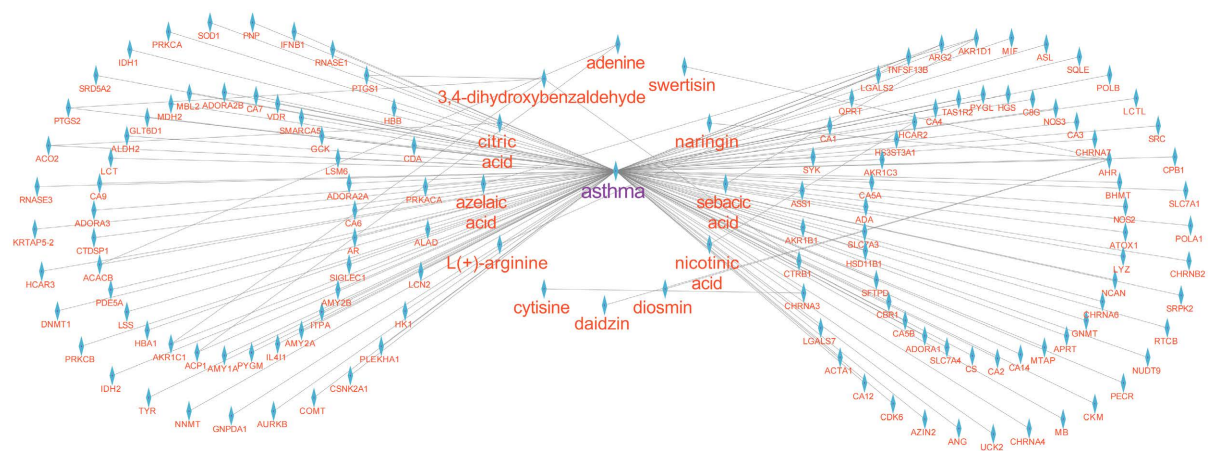


Figure 3. The network of “component-target-disease” of *Sophora tonkinensis* Gagnep in asthma intervention
图 3. 山豆根干预哮喘的“成分 - 靶点 - 疾病”的网络

Table 1. Core targets of *Sophora tonkinensis* Gagnep in asthma intervention
表 1. 山豆根干预哮喘的核心靶点

编号	名称	Degree 值
1	NOS3	36
2	SRC	34
3	CS	28
4	SOD1	28
5	IDH1	28
6	PTGS2	28
7	NOS2	26

4.2. 通路富集分析

通过 DAVID 数据库对交集靶点进行分析，根据 $FDR < 0.05$ ，得出 31 条 KEGG 信号通路。如图 4 所示，交集靶点在 31 条通路上富集。

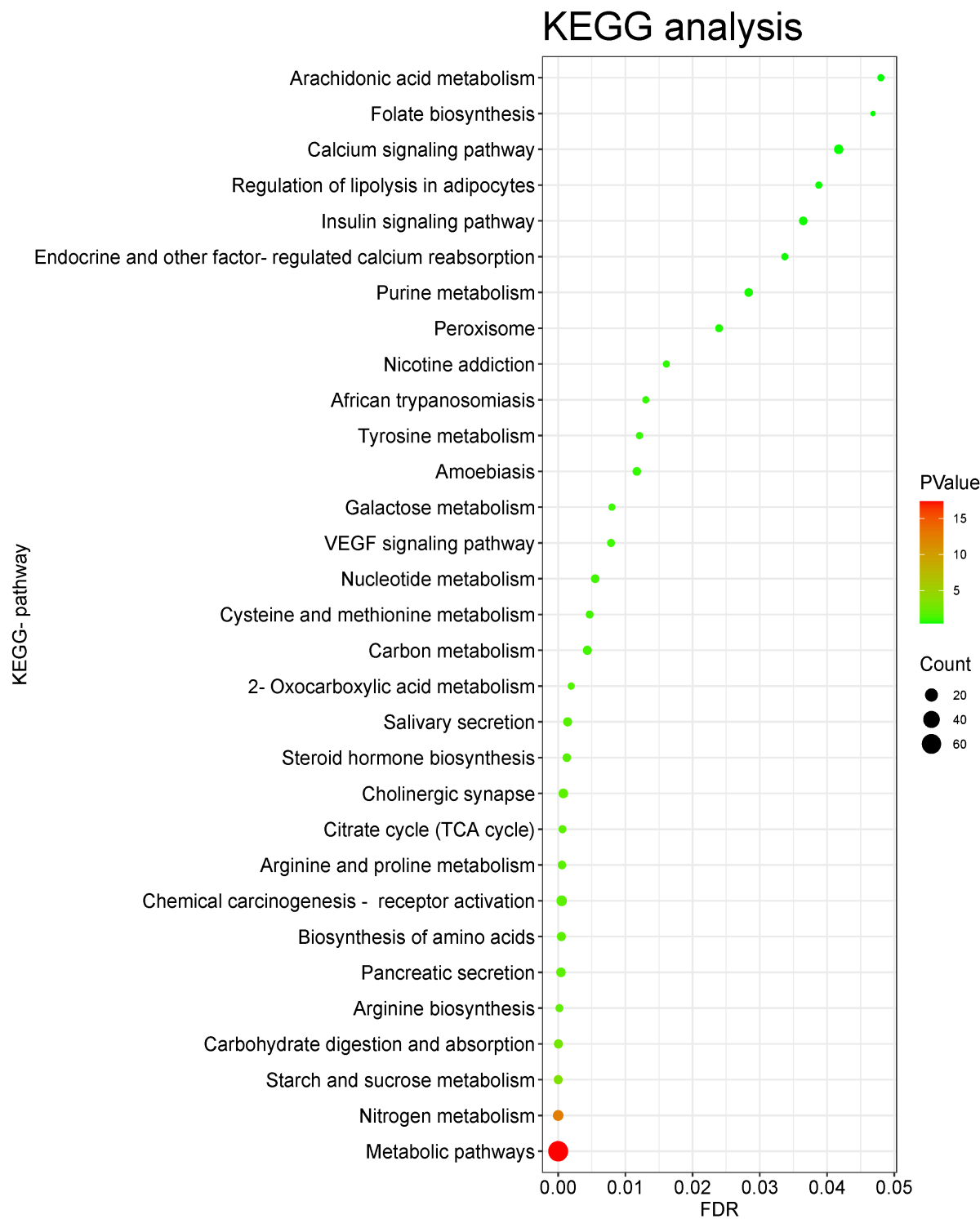


Figure 4. Analysis of KEGG enrichment pathway of *Sophora tonkinensis* Gagnep in asthma intervention target

图 4. 山豆根干预哮喘靶点的 KEGG 富集通路分析

4.3. 构建蛋白-蛋白互作网络

把交集靶点导入 String 数据库中，做出 PPI 网络，该关系图由 294 条边，127 个节点所组成(图 5)。

图 5. 山豆根干预哮喘靶点的 PPI 网络

本文应用生物化学网络, 对山豆根治疗哮喘的作用机制和物质基础进行了探究。呼出的一氧化氮(FENO)是气道炎症的生物标志物, FENO 的上调表明气道具有炎症, 气道炎症会引起哮喘的发生, 诱导型 NOS(NOS2)和内皮细胞 NOS(NOS3)是 NO 合酶(NOS)的两种亚型[8], 它们可以促进 NO 的合成。已有研究[9]证实: 哮喘患者与正常健康组相比, FENO 的水平含量会更高, 这归因于 NOS2 和 NOS3 的上调。表明 NOS2 和 NOS3 的上调会引起 FENO 的增加, 进而介导哮喘。这提示我们可以抑制 NOS2 和 NOS3 的酶活性治疗哮喘。EOS 可以促进组织损伤的颗粒蛋白的释放和气道对异物的免疫反应。IL-5 是一种促炎细胞因子, 抑制 IL-5 可以使气道和血液中 EOS 的浓度下降, IL-33 的上调可以激活炎症的发生。上调 IFN- γ 可以调节哮喘患者的肥大细胞, 使气道保持通畅, 利于哮喘的治疗。SRC 对哮喘的治疗相关机制[10]

为抑制 SRC 的活性不仅可以下调 IL-5 和 IL-33 的水平,而且可以促进 IFN- γ 的活性增加,达到治疗哮喘的效果。ROS 水平的升高会使哮喘病情恶化,增强 SOD1 的活性,可以下调 ROS,从而抑制哮喘[11]。维生素 C 和维生素 E 都可以下调 ROS 的水平[12],提示我们多食用富含维生素 C 和维生素 E 的食物有利于哮喘的预防与治疗。IDH1 的突变会引起 ROS 水平上升,进而引起哮喘,提示我们运用 IDH1 突变抑制剂可以有效治疗哮喘[13]。PTGS2 编码 COX-2 [14],已有研究[15]表明,在哮喘患者中的 COX-2 含量增加,提示 COX-2 可以作为哮喘诊断的指标。

T 淋巴细胞与气道炎症有关,而气道炎症会引起哮喘的发生。CD4⁺ T 细胞属于 T 淋巴细胞中的一种。CD4⁺ T 细胞活性增强不仅会介导多种炎性细胞因子的释放还能促进 STAT6 的水平上调。而 STAT6 的上调会恶化哮喘的严重程度[16]。IL-17 是一种炎症介质,它不但能引起多种细胞释放炎性因子,而且可以促进其他炎症细胞因子的表达。地奥司明可下调 CD4⁺和 IL-17 的水平,进而减弱气道炎症程度,抑制哮喘的发生[17]。吸烟与哮喘有关,研究发现[18],不吸烟的哮喘患者比吸烟的哮喘患者肺功能好,而且其哮喘发作频率与致死率均比吸烟的哮喘患者低。金雀花碱[19]由于其化学结构,药理作用与尼古丁相似,而且它安全性好、脂溶度强,易透过血脑屏障。故可作为一种戒烟药物[20],这无疑给吸烟的哮喘患者带来福音,减弱了吸烟对哮喘的危害。肿瘤坏死因子(TNF- α)可以启动哮喘炎症过程,它可以上调呼吸道血管内皮细胞增加粘附分子的表达,促进 IL-1、IL-8 和 PAF 浓度增加,进而引起炎症反应[21],而且已有研究表明[22],健康正常人群中 TNF- α 的浓度低于哮喘患者。这充分佐证了我们的观点:降低 TNF- α 的水平可以抑制哮喘。NO 对哮喘的作用呈现双重作用,低浓度 NO 可以使平滑肌松弛,而高浓度 NO 能诱发肺部损伤和气道炎症。在正常健康人群中,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性低于哮喘患者,哮喘患者中高水平的 iNOS 会促进 NO 浓度升高,进而诱发哮喘;而哮喘会触发多种炎症因子,进而引起 iNOS 增加,这种恶性循环源源不断的产生[23]。柚皮苷[24]可以降低 iNOS 的表达水平和减弱 TNF- α 的分泌,进而抑制哮喘的发生。柠檬酸作用于哮喘的机制复杂,当柠檬酸进入机体后,会引起低 pH 的环境,酸性环境会诱导缓激肽的形成。缓激肽具有两个功能:一是缓激肽可以介导感觉神经末梢释放速激肽,速激肽会引起神经源性炎症,咳嗽和支气管平滑肌细胞的收缩,进而诱发哮喘。二是缓激肽可以释放 NO,NO 对支气管具有保护作用,从而抑制哮喘。L-精氨酸作用哮喘的机制主要与 NO 和炎症有关[25]。L-精氨酸的代谢有两条途径,一是在精氨酸酶的作用下,L-精氨酸可以产生 L-鸟氨酸和尿素。二是参与 L-瓜氨酸/L-精氨酸循环,在这个循环过程中,可产生 NO,利于支气管扩张。因此代谢途径存在相互竞争底物 L-精氨酸的关系。已有研究证明[26],在哮喘患者中,精氨酸酶的活性更强,导致 L-精氨酸代谢途径二中 NO 产生匮乏,NO 的减少会引起气道炎症,更加重哮喘的严重程度。提示我们可以通过抑制精氨酸酶的活性,从而减轻哮喘的严重程度。大豆苷作用于哮喘的机制主要与白三烯和气道粘液相关。哮喘患者的平滑肌收缩,就会不断产生气道粘液,从而引起气道受阻,使哮喘患者呼吸更加困难[27],白三烯的释放会引起哮喘的发生[28]。大豆苷不仅能对白三烯的释放呈现抑制作用[29],而且可以减少气道粘液的产生[30]。气道炎症会引发哮喘,其相关机制[31]为 T 细胞产生 Th2 型细胞因子,这些细胞因子会引起嗜酸性粒细胞进入肺组织,这些嗜酸性粒细胞会介导气道炎症,引起哮喘。獐牙菜苷具有抗炎的药效,便可以抑制炎症而达到治疗哮喘效果[32]。烟酸[33]本身无毒,对哮喘的治疗,不良反应罕见,而且很少产生耐药性,是一种优良的抗哮喘药物,值得开发与应用。

6. 结论

综上所述,本研究通过生物化学网络对山豆根治疗哮喘的物质基础和作用机制进行探讨和研究,发现山豆根对哮喘的治疗呈现多成分、多靶点、多通路的特点,这为后续山豆根在临床上的应用提供了理论依据。

基金项目

国家自然科学基金项目(8196140426)。

参考文献

- [1] 王晶波, 熊丽琼. 中医药治疗哮喘的研究概述[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 218-220.
- [2] 侯新, 赵文娟. 从五脏论治哮喘的发病和作用机制[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(1): 125-128.
- [3] 丁佩兰. 山豆根和苦参化学成分的比较研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2004.
- [4] 孟丽萍. 基于古今药方纵横的山豆根应用规律研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [5] Yoo, H., Kang, M., Pyo, S., et al. (2017) SKI3301, a Purified Herbal Extract from *Sophora tonkinensis*, Inhibited Airway Inflammation and Bronchospasm in Allergic Asthma Animal Models in Vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, **206**, 298-305. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.05.012>
- [6] 余丹, 迟晓玮. 基于生物信息学技术探讨补骨脂致肝损伤的作用机制[J]. 药学实践杂志, 2022, 40(3): 254-258.
- [7] 刘嫣然, 施春英, 李玲. 基于生物信息学探讨芍药甘草汤作用机制[J]. 青岛大学学报(自然科学版), 2021, 34(3): 63-70.
- [8] Dahgam, S., Nyberg, F., Modig, L., et al. (2012) Single Nucleotide Polymorphisms in the NOS₂ and NOS₃ Genes Are Associated with Exhaled Nitric Oxide. *Journal of Medical Genetics*, **49**, 200-205. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100584>
- [9] Storm van's, G.K., Wechsler, M., Grasemann, H., et al. (2003) Association of a Missense Mutation in the NOS₃ Gene with Exhaled Nitric Oxide Levels. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **168**, 228-231. <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1491BC>
- [10] Wu, M., Yang, J., Liu, T., et al. (2022) Effect of SRC Tyrosine Kinase on a Rat Model of Asthma. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **23**, 172. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11095>
- [11] Wang, L., Xu, J., Liu, H., et al. (2019) PM_{2.5} Inhibits SOD1 Expression by Up-Regulating microRNA-206 and Promotes ROS Accumulation and Disease Progression in Asthmatic Mice. *International Immunopharmacology*, **76**, Article ID: 105871. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105871>
- [12] Qu, J., Li, Y., Zhong, W., et al. (2017) Recent Developments in the Role of Reactive Oxygen Species in Allergic Asthma. *Journal of Thoracic Disease*, **9**, E32-E43. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.01.05>
- [13] Molenaar, R.J., Maciejewski, J.P., Wilmink, J.W., et al. (2018) Wild-Type and Mutated IDH1/2 Enzymes and Therapy Responses. *Oncogene*, **37**, 1949-1960. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0077-z>
- [14] Chan, I.H., Tang, N.L., Leung, T.F., et al. (2007) Association of Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2 Gene Polymorphisms with Asthma and Atopy in Chinese Children. *Allergy*, **62**, 802-809. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01400.x>
- [15] Taha, R., Olivenstein, R., Utsumi, T., et al. (2000) Prostaglandin H Synthase 2 Expression in Airway Cells from Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **161**, 636-640. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9811063>
- [16] 李英, 罗银河, 王孟清, 等. 咳喘宁对病毒诱发哮喘模型大鼠 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞内信号转导子和转录激活子 6 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(10): 25-28.
- [17] Zheng, Y., Zhang, R., Shi, W., Li, L., Liu, H., et al. (2020) Metabolism and Pharmacological Activities of the Natural Health-Benefiting Compound Diosmin. *Food & Function*, **11**, 8472-8492. <https://doi.org/10.1039/D0FO01598A>
- [18] 程安琪, 佟训靓, 王辰. 吸烟与支气管哮喘研究进展[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(1): 60-66.
- [19] Petruczynik, A., Wróblewski, K., Misiurek, J., et al. (2020) Determination of Cytisine and N-Methylcytisine from Selected Plant Extracts by High-Performance Liquid Chromatography and Comparison of Their Cytotoxic Activity. *Toxins (Basel)*, **12**, 557. <https://doi.org/10.3390/toxins12090557>
- [20] Tzankova, V. and Danchev, N. (2014) Cytisine—From Ethnomedical Use to the Development as a Natural Alternative for Smoking Cessation. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, **21**, 151-160. <https://doi.org/10.1080/13102818.2007.10817436>
- [21] 雷永红. 支气管哮喘发病机制中细胞因子作用的研究[J]. 九江学院学报(自然科学版), 2013, 28(1): 72-74.
- [22] 齐玲, 王玮瑶, 张艳春, 等. 肿瘤坏死因子 α 信号传导通路在儿童哮喘发病机制中的作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(2): 379-382.

-
- [23] 邓同乐, 吕光荣, 管建红. 一氧化氮在哮喘发病机制中的作用及治疗应用[J]. 云南中医学院学报, 2001(2): 28-31.
- [24] Jiao, H.Y., Su, W.W., Li, P.B., Liao, Y., *et al.* (2015) Therapeutic Effects of Naringin in a Guinea Pig Model of Ovalbumin-Induced Cough-Variant Asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **33**, 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.002>
- [25] Maarsingh, H., Zaagsma, J. and Meurs, H. (2008) Arginine Homeostasis in Allergic Asthma. *European Journal of Pharmacology*, **585**, 375-384. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.096>
- [26] Kochański, L., Kossmann, S., Rogala, E., *et al.* (1980) Sputum Arginase Activity in Bronchial Asthma. *Pneumologia i Alergologia Polska*, **48**, 329-332.
- [27] Bonser, L.R. and Erle, D.J. (2017) Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *Journal of Clinical Medicine*, **6**, 112. <https://doi.org/10.3390/jcm6120112>
- [28] Montuschi, P. and Peters-Golden, M.L. (2010) Leukotriene Modifiers for Asthma Treatment. *Clinical & Experimental Allergy*, **40**, 1732-1741. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03630.x>
- [29] Bao, Z.S., Hong, L., Guan, Y., *et al.* (2011) Inhibition of Airway Inflammation, Hyperresponsiveness and Remodeling by Soy Isoflavone in a Murine Model of Allergic Asthma. *International Immunopharmacology*, **11**, 899-906. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.02.001>
- [30] Lago, J.H., Toledo-Arruda, A.C., Mernak, M., *et al.* (2014) Structure-Activity Association of Flavonoids in Lung Diseases. *Molecules*, **19**, 3570-3595. <https://doi.org/10.3390/molecules19033570>
- [31] Possa, S.S., Leick, E.A., Prado, C.M., *et al.* (2013) Eosinophilic Inflammation in Allergic Asthma. *Frontiers in Pharmacology*, **4**, Article No. 46. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00046>
- [32] Lee, H.E., Jeon, S.J., Ryu, B., *et al.* (2016) Swertisin, a C-glucosylflavone, Ameliorates Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice with Its Adenosine A1 Receptor Antagonistic Property. *Behavioural Brain Research*, **306**, 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.030>
- [33] Fred, E.M. and Eugene, S. (1942) Treatment of Asthmatic Paroxysm with Nicotinic Acid. *Allergy*, **13**, 397-403. [https://doi.org/10.1016/S0021-8707\(42\)90298-3](https://doi.org/10.1016/S0021-8707(42)90298-3)