

IL-13 激活杯状细胞参与哮喘气道黏液高分泌的研究新进展

黄柯婷, 王志旺*, 梁可克, 席建宏, 李济阳, 杜玥, 庞亚蓉(甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

摘要: 支气管哮喘(简称“哮喘”)是一种气道炎症性疾病, 炎症、气道重塑等多种因素引起的气道黏液高分泌是哮喘的主要病理特征, 而杯状细胞激活并分泌黏蛋白 5ac 是哮喘黏液高分泌的关键环节, 主要来源于 Th2 细胞的白介素-13 (interleukin-13, IL-13)通过多种信号途径激活杯状细胞并参与哮喘气道黏液高分泌过程。本文对近 5 年来 IL-13 激活杯状细胞参与哮喘气道黏液高分泌的研究进行综述, 以期对哮喘以及其他呼吸系统疾病气道黏液高分泌的实验研究与新药开发提供理论依据。

关键词: 支气管哮喘; 黏液高分泌; 白介素-13; 杯状细胞; 黏蛋白 5ac; 信号通路

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)10-1416-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221880

引用本文: 黄柯婷, 王志旺, 梁可克, 等. IL-13 激活杯状细胞参与哮喘气道黏液高分泌的研究新进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(10): 1416-1421.

New Research Progress of IL-13 Activating the Goblet Cell Involved in Mucus Hypersecretion of Asthma

HUANG Keting, WANG Zhiwang*, LIANG Keke, XI Jianhong, LI Jiyang, DU Yue, PANG Yarong(*College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China*)

ABSTRACT: Bronchial asthma is an inflammatory disease of airway, and airway mucus hypersecretion caused by inflammation, airway remodeling and other factors is the main pathological features of asthma. Activating goblet cells and secreting muc5ac are the key link of mucus hypersecretion in asthma. Interleukin-13(IL-13), mainly derived from Th2 cells, activates goblet cells through various signaling pathways and participates in the process of airway mucus hypersecretion in asthma. This study reviews IL-13 activated goblet cells participating in airway mucus hypersecretion in asthma in recent 5 years in order to provide theoretical basis for clinical treatment and new drug research of airway mucus hypersecretion in asthma and other respiratory diseases.

KEYWORDS: bronchial asthma; mucus hypersecretion; interleukin-13(IL-13); goblet cells; mucin 5ac(Muc5ac); signaling pathway

支气管哮喘(简称“哮喘”)是一种气道炎症性疾病, 炎症、气道重塑等多种因素引起的黏液高分泌是哮喘的主要病理学特征, 含有多种炎症活性组分的黏液滞留在气道可加重炎症反应, 提高气道高反应性并促进气道重塑, 而重症哮喘时大量黏稠的黏液形成的黏液栓阻塞气道可严重影响肺功能, 甚至引起猝死^[1]。作为辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)特异性细胞因子的白介素-13 (interleukin-13, IL-13)是一种广泛参与炎症及免疫性疾病的多效调节因子, 在哮喘疾病过程中, IL-13 刺激气道上皮杯状细胞(goblet cells, GC)化生并上调黏蛋白 5ac(mucin 5ac, Muc5ac)表达, 被称为哮喘气道黏液高分泌的“诱导剂”^[2]。因此, IL-13

与哮喘黏液高分泌已成为近年来的研究热点, 本文就 IL-13 激活 GC 参与哮喘气道黏液高分泌作一综述, 为哮喘黏液高分泌的实验研究与新药开发提供理论依据。

1 IL-13、GC 与哮喘气道黏液高分泌

1.1 GC 与哮喘气道黏液高分泌

气道黏液是气道黏膜腺体分泌的半胶冻状流体, 在润湿气道的过程中黏接“异物”, 在纤毛的推动下以痰的形式吐出^[3]。在哮喘等病理状态下, 气道黏膜 GC、黏膜下腺等分泌细胞生化、功能紊乱, 黏液分泌增多且黏稠度增加, 作为病理产物黏结于气道而影响肺通气功能, 同时裹挟了大量致病因子的黏液滞留在气道, 加重了哮喘症状;

基金项目: 国家自然科学基金项目(82260852, 81460668); 甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA183, 1606RJZA011, 1310RJZA086)

作者简介: 黄柯婷, 女, 硕士生 E-mail: 965778873@qq.com

*通信作者: 王志旺, 男, 硕士, 教授, 硕导 E-mail: wzw0933@126.com

而在哮喘持续状态下,气道黏液栓塞也是引起哮喘死亡的原因之一^[4]。气道 GC 是分布于黏膜柱状上皮细胞之间的黏液分泌细胞,其合成并分泌的黏液是气道黏液的主要来源,当在哮喘等病理状态时,GC 加速分化并分泌大量黏液,形成哮喘黏液高分泌并影响肺功能^[5]。气道黏液中黏蛋白(mucin, Muc)的含量虽然比较低(2%),但 Muc 是黏液黏弹性的主要来源,目前呼吸道黏液中已发现的 Muc 有 21 种,包括 Muc5ac 及 Muc2 等^[6]。Muc5ac 是属于 Muc 超家族的一类糖蛋白,GC 表达的 Muc5ac 是哮喘气道黏液的主要 Muc,因此 GC 化生、Muc5ac 高表达是哮喘黏液高分泌的关键事件^[7]。

1.2 IL-13 激活 GC 分泌 Muc5ac

属于趋化因子家族的 IL-13 主要由 Th2 细胞产生,人 IL-13 的基因长度约 9 937 bp 位于第 5 号染色体 5q31 处,是由 132 个氨基酸组成的非糖基化蛋白^[8]。IL-13 与 IL-4 结构相似,蛋白具有 25% 的同源性,在功能上也有许多相似之处。IL-13 的功能主要依靠其受体呈现,而 IL-13 受体(interleukin-13 receptor, IL-13R)是由 IL-4R α 链和 IL-13 结合蛋白(IL-13R α 1 和 IL-13R α 2)组成的异源二聚体^[9]。IL-13 是一种多效能细胞因子,可促进 Th2 细胞分化及其细胞因子的表达,刺激 B 细胞产生 IgE 并激活肥大细胞脱颗粒,广泛参与免疫和炎症反应的多个环节^[3]。哮喘是一种气道炎症性疾病, Th2 细胞优势应答是其炎症反应的免疫学基础, IL-13 作为 Th2 细胞的特征性细胞因子,其功能涉及哮喘的多个病理学过程,尤其是哮喘气道黏液高分泌^[4]。IL-13 作用于 STAT6、TGF- β 1 及 NF- κ B 等多个靶点参与 GC 增生、Muc5ac 表达过程,而拮抗 IL-13R 后即无法激活 GC 分泌 Muc5ac,气道黏液高分泌的病理状态亦得到缓解,故 IL-13 被称为哮喘黏液高分泌的“诱导剂”^[10]。

2 IL-13 激活 GC 参与哮喘气道黏液高分泌

2.1 IL-13 通过 STAT6 激活 GC 参与哮喘黏液高分泌

信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)参与细胞因子与生长因子的信号转导通路,作为核内转录因子而调控基因转录。STAT6 是 STAT 蛋白家族主要成员之一,人类基因编码的转录因子 STAT6 基因位于染色体 12q13.3~14.1 上,由编码约 850 个氨基酸长度的序列蛋白组成。酪氨酸作为 STAT6 第 641

位氨基酸残基,其磷酸化是 IL-13 激活 STAT6 发挥作用的关键环节^[11]。IL-13 与其受体 IL-13R α 1/IL-4R α 结合成受体复合物后使其自身的酪氨酸残基磷酸化,磷酸化后的酪氨酸残基与 STAT6 上的 Sh2 结构域结合而激活 STAT6,入核后参与 Muc 的基因转录与蛋白合成,如给每只哮喘小鼠气管内注射 50 μ g AS-1517499(STAT6 抑制剂)后肺组织炎症细胞浸润减少,GC 化生及黏液高分泌得到明显缓解^[12]。另一方面,酪氨酸蛋白激酶(Janus kinase, JAK)是一类非受体型酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK),IL-13 与其受体 IL-13R α 1/IL-4R α 结合后可使受体上的 JAK1 磷酸化,激活的 JAK1 将受体上特定的酪氨酸残基磷酸化而成为 STAT6 的结合位点,集聚到该位点的 STAT6 在 JAK1 的催化下磷酸化而被激活,活化的 STAT6 与受体解离并聚合为二聚体,跨膜入核后与 Muc5ac 特定基因结合,激活基因转录并促进 Muc5ac 的表达^[13]。进一步研究显示,JAK1/STAT6 信号通路激活后会加速 GC 生化过程,上调 Muc5ac 的表达而参与哮喘气道黏液高分泌^[14]。此外,叉头框蛋白 A2(forkhead box A2, FOXA2)被认为是 JAK/STAT6 信号通路的下游节点,STAT6 表达下调时 FOXA2 上调,激活的 FOXA2 可抑制 Muc5ac 合成并缓解黏液高分泌,FOXA2 负调控黏液分泌亦是 IL-13 通过 STAT6 参与哮喘黏液高分泌的机制之一^[15]。

2.2 IL-13 通过转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)激活 GC 参与哮喘黏液高分泌

TGF- β 1 作为 TGF 超家族的重要组成部分,调节细胞生长、转化及凋亡等多种细胞功能,TGF- β 1 作为一类多功能调节因子,在哮喘气道炎性、重塑、GC 生化以及黏液高分泌过程中有重要地位^[16]。TGF- β 1 作为促炎因子,主要由嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)、巨噬细胞及支气管上皮细胞合成,可诱导多种炎症细胞浸润哮喘肺组织,释放的炎症介质和 TGF- β 1 在参与气道炎症反应的同时加速 GC 化生及其黏液分泌过程^[17]。Smads 蛋白是 TGF- β 1 的受体激酶底物,共同组成 TGF- β 1/Smads 信号通路参与调节哮喘气道炎症及其黏液高分泌,而在体内外抑制 TGF- β 1 激活以及 Smad 磷酸化均可改善哮喘气道炎症、减少黏液分泌^[18]。研究显示^[19],在 TNF- α 转化酶介导下,IL-13 可诱

导气道上皮细胞表达 TGF- β 1, 并一同参与哮喘气道重塑、诱导 GC 增生及其黏液高分泌。IL-13 激活 TGF- β 1 主要依赖于丝氨酸蛋白酶/纤维蛋白溶解酶, 而抑制 TGF- β 1 可下调 IL-13 的表达, 进而缓解气道炎症反应, 改善黏液高分泌状态^[20]。IL-13 作为呼吸道上皮细胞中最有效的嗜酸性趋化蛋白表达诱导剂, 能够促进 EOS 趋化因子的表达, 阻断 IL-13 可抑制 EOS 的浸润, 而 EOS 在合成 TGF- β 1 的同时也是哮喘气道炎症及黏液高分泌的关键参与细胞, 推测 IL-13 与 TGF- β 1 之间的作用可能通过 EOS 趋化因子介导实现^[21]。

2.3 IL-13 通过 EGFR 激活 GC 参与哮喘黏液高分泌

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)作为受体酪氨酸激酶 ErbB 受体家族成员之一, 上皮细胞中罕见但 GC 中广泛表达的 EGFR 在调节细胞增殖、分化及凋亡等过程中发挥重要作用^[22]。EGFR 可介导 GC 增生, 其表达水平与 GC 合成黏蛋白呈正相关, 故 EGFR 作为介导 GC 生化、促进 Muc5ac 表达而成为参与气道黏液高分泌的关键靶点。当气道 GC 受到 IL-13 等细胞因子刺激后, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)被金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)水解后活化, EGFR 与活化的 EGF 结合后使自身酪氨酸残基磷酸化, 活化的 EGFR 引导细胞外信号传导到 EGFR 下游信号分子, 从而启动核转录因子调控 Muc5ac 表达^[23]。给予 EGFR 蛋白激酶抑制剂吉非替尼后, 可使 IL-13 诱导的 Muc5ac 表达下调, GC 化生以及气道黏液高分泌得到相应缓解, 提示 IL-13 作为 EGFR 的上游激活因子, 其诱导的 GC 化生以及气道黏液高分泌可能是通过活化 EGFR 来实现的^[24]。哮喘患者 EOS 及中性粒细胞浸润肺组织后可致 IL-13、TNF- α 表达上调, IL-13 诱导 GC 增生及黏液高分泌的同时可激活 TNF- α (TNF- α 可上调 EGFR 表达), 释放 TGF- α 的同时反式激活 EGFR 介导黏液高分泌, 推测 IL-13 促进气道 GC 表达 EGFR 可能是激活 TNF- α 的结果^[25]。此外, 活性氧簇激活 TNF- α 转化酶产生可与 EGFR 结合的配体 EGF, 进而上调 EGFR 磷酸化水平^[26]。

2.4 IL-13 通过核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)激活 GC 参与哮喘黏液高分泌

NF- κ B 是一类真核细胞转录调节因子, 通过调

控细胞因子和酶基因的转录与表达而参与炎症反应及其相关病理学过程^[27]。在哮喘炎症反应过程中, TNF- α 、IL-13 等促使 I- κ B 激酶磷酸化 I- κ B, 活化的 NF- κ B 入核调控包括 IL-13 在内的多种细胞因子的表达, 促进 GC 表达 Muc5ac 而参与哮喘黏液高分泌过程^[28]。NF- κ B 能加速脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导人上皮细胞分泌 Muc5ac 而促使气道进入黏液高分泌状态, 进一步研究发现 LPS 与肥大细胞 Toll 样受体 4 结合后, 通过髓样分化因子与白三烯 B4 受体 2 及其配体相互作用, 并使胞内活性氧簇增加, 激活 NF- κ B 促进肥大细胞分泌 IL-13 等多种炎症因子, 炎症因子激活 NF- κ B 而形成正反馈调节, 加重哮喘气道炎症及其黏液高分泌^[29-30]。NF- κ B 作为 IL-13 信号通路上游重要组成部分, 抑制 NF- κ B 的激活能够下调 IL-13 的表达, 减少促炎因子以及气道上皮细胞的炎症损伤, 改善气道黏液高分泌状态^[31]。如三七总皂苷与山姜素均能缓解卵蛋白引起的气道上皮 GC 增生及其黏液高分泌, 抑制 NF- κ B 激活而下调 IL-13 表达是其作用机制之一^[32-33]。

2.5 IL-13 通过 SAM 尖端结构域的 E26 转化特异性因子(SAM pointed domain containin-g E26 transformation specific transcription factor, SPDEF)激活 GC 参与哮喘黏液高分泌

含 SPDEF 是 ETS(E-twenty six)转录因子家族的重要成员之一^[5]。后期研究发现气道上皮细胞中亦有 SPDEF 表达, 而且在 Th2 细胞免疫以及 GC 化生、黏液高分泌中发挥重要作用^[34]。SPDEF 是由 IL-13 诱导产生的作为其下游通路关键的靶点, 在敲除 SPDEF 后可使 IL-13 诱导的人呼吸道上皮细胞 Muc5ac 表达下调, 表明 IL-13/ SPDEF 信号通路与气道黏液高分泌有密切的关系^[35]。此外, SPDEF 调节 IL-13 诱导 Muc5ac 表达是依赖 STAT6 而发挥作用的, IL-13 与其受体结合后激活 STAT6 信号途径, 激活 SPDEF 及氯离子通道辅助蛋白 1 含 SAM 点域进而加速气道 GC 表达 Muc5ac^[36]。FOXA3 作为气道上皮结合 DNA 的激活转录因子, 可直接激活 SPDEF 诱导 GC 分化, 二者作为 IL-13 诱导 GC 化生的正调节因子, 可招募淋巴细胞产生 IL-13 等 Th2 相关细胞因子, 推测 IL-13 与 SPDEF 形成级联反应通路参与 GC 生化及气道黏液分泌过程^[37-38]。同时, 负调控

Muc5ac 表达的 FOXA2 受到抑制也是 IL-13/SPDEF 信号通路促进黏液高分泌的原因之一^[39]。此外,在研究慢阻肺气道 Muc5ac 表达时发现,SPDEF 异常甲基化也是气道 GC 化生、黏液高分泌的原因之一^[40]。

2.6 IL-13 通过其他激活 GC 参与哮喘黏液高分泌

氯离子通道辅助蛋白 1 是位于气道上皮 GC 表面的一种氯离子通道调节蛋白,通过钙离子活化后可促进氯离子与碳酸氢根离子外流。在 IL-13 的调节下,氯离子通道辅助蛋白 1 的表达在黏液高分泌的哮喘患者气道组织中显著上调,纤毛搏动频率降低而导致黏液上移缓慢,栓塞气道而增加哮喘患者的死亡率,氯离子通道阻滞剂尼弗米酸可以抑制 IL-13 诱导的 Muc5ac 表达^[41-42]。RUNT 相关转录因子 2(RUNX2)作为转录因子 RUNT 域家族成员之一,在控制骨细胞发育中有重要作用,近年来研究发现^[43],在 IL-13 作用下的支气管上皮细胞与卵蛋白诱导的哮喘模型中,RUNX2 表达增加且与 EOS 增多呈正相关。IL-13 诱导的 RUNX2 表达上调能增强 RUNX2 与 SPDEF 启动子的亲和力,加速 GC 分化,敲除 RUNX2 可有效阻断 GC 分化及黏液分泌,提示靶向抑制 RUNX2 可能是一种潜在缓解 GC 分化、治疗气道黏液高分泌的方法^[44]。水通道蛋白 5 在肺部主要表达于气道与肺泡上皮细胞膜中,是气道内水分及黏液黏稠度的决定性因素,而 IL-13 在下调水通道蛋白 5 表达使水与黏蛋白比例失衡的同时激活 GC,过量表达 Muc5ac 也是哮喘黏液高分泌的病理机制之一^[45]。

3 IL-13 靶向抑制剂对哮喘的治疗

目前用于治疗哮喘的 IL-13 靶向抑制剂主要有 3 类,包括抗 IL-13 单克隆抗体、IL-4/IL-13 双重拮抗剂以及抗 IL-13R 单克隆抗体。Lebrikizumab 可特异性地结合 IL-13,抑制 IL-4R α /IL-13R α 1 异源二聚体的形成及其下游信号通路的激活,但不影响 IL-13R α 2 的内源性负调控作用,从而有效降低哮喘气道炎症及其引起的黏液高分泌。与 IL-13 水平呈正相关的骨膜蛋白常作为 IL-13 靶向抑制剂临床疗效的生物标记物,Lebrikizumab 在治疗哮喘的过程中,可降低激素抵抗型哮喘的发病率与恶化率,增加第一秒用力呼气容积而改善肺功能,且对骨膜蛋白高表达的患者更有效^[46]。Tralokinumab 作为一

种 IL-13 人源化中和性单克隆抗体,通过阻断 IL-13、IL-13R α 1 与 IL-13R α 2 的结合而发挥作用,临床试验显示^[47],Tralokinumab 对二肽基肽酶-4 与骨膜蛋白水平偏高的哮喘患者治疗效果更明显。Pitrakinra 与 IL-4、IL-13 竞争性阻断 IL-4R α /IL-13R α 受体能有效降低哮喘炎症反应,缓解气道黏液高分泌状态^[48]。作为 IL-13R 的单克隆抗体,IMA-638 干扰 IL-13R α 1 与 IL-4R α 的结合,IMA-026 抑制 IL-13 与 IL-13R α 1 或 IL-13R α 2 的结合,可明显降低过敏原激发后的早期与晚期哮喘反应^[49]。

4 讨论

哮喘是在炎症基础上的肺功能受限性疾病,GC 生化所致的黏液高分泌在哮喘缓解期是影响肺通气功能的主要因素,而黏液高分泌在哮喘发作期是黏液栓塞形成,甚至引起猝死的主要原因。哮喘气道炎症主要是 Th2 细胞优势应答的结果,作为 Th2 细胞特征性细胞因子的 IL-13,在哮喘气道微环境中通过 STAT6、TGF- β 1、EGFR、NF- κ B 及 SPDEF 等级联作用于 GC,促进 GC 生化并加速表达 Muc5ac 而参与哮喘黏液高分泌。哮喘气道炎症与免疫反应涉及炎症细胞、转录因子、细胞因子以及多种炎症介质,它们相互作用而级联成三维网络调节 GC 化生及 Muc5ac 表达,其中 IL-13 在 GC 增生与黏液高分泌过程中发挥了关键作用。IL-13 激活 GC 参与哮喘气道黏液高分泌的信号网络示意图见图 1。

气道黏液高分泌作为哮喘的主要病理学特征,目前单一影响因素的研究较多,但多因素参与的信号网络内各节点的相互作用及其调控效果尚需进一步深入研究。此外,目前对哮喘气道黏液高分泌的研究以动物实验居多,缺乏临床试验及大样本多中心的研究结果,而针对 IL-13 靶向抑制剂的研究,由于其应答标志物以及给药途径等因素的影响,目前多处于试验研究阶段,其对哮喘气道黏液高分泌的调控作用有待进一步研究。总之,IL-13 激活 GC 是引起哮喘黏液高分泌的关键因素,下调 IL-13 及其级联的多信号通路是缓解哮喘气道黏液高分泌的潜在治疗靶点,后续应从 IL-13 与其下游靶点的相互关系出发探讨 GC 生化与黏液高分泌之间的关系,为哮喘实验研究及新药开发提供理论基础。

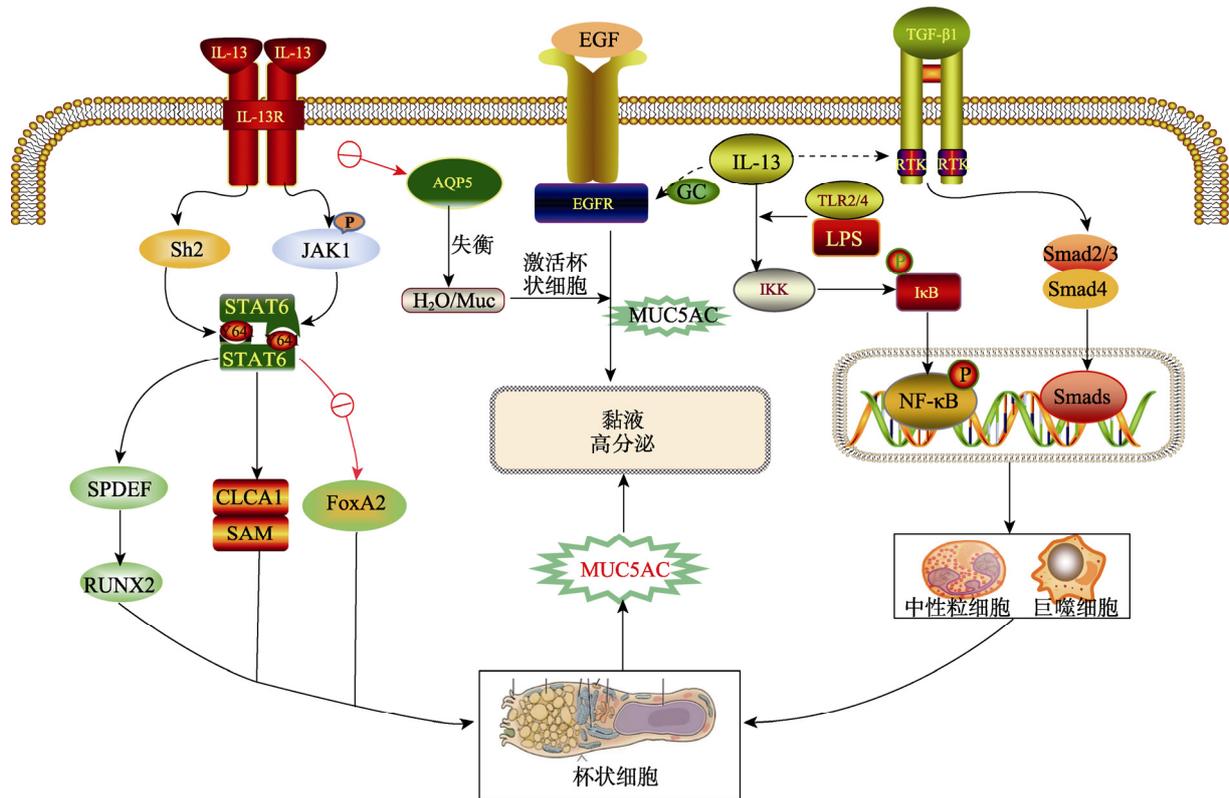


图 1 IL-13 激活 GC 参与哮喘气道黏液高分泌的信号网络示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the signaling pathway in which IL-13 activates GC involved in airway mucus hypersecretion of asthma

REFERENCES

- [1] WU A Y, SUR S, GRANT J A, et al. Interleukin-4/interleukin-13 versus interleukin-5: A comparison of molecular targets in biologic therapy for the treatment of severe asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(1): 30-37.
- [2] WANG Z W, YAO N, DING M P, et al. Effects of Angelicae Sinensis Radix on airway goblet cells and JAK1/STAT6 signaling pathway in asthmatic mice with Yin deficiency syndrome[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(24): 3009-3013.
- [3] RAJENDRAN R R, BANERJEE A. Mucus transport and distribution by steady expiration in an idealized airway geometry[J]. *Med Eng Phys*, 2019(66): 26-39.
- [4] HESSELINK A E, VAN DER WINDT D A, PENNING B W, et al. What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD?[J]. *J Asthma*, 2006, 43(7): 513-519.
- [5] ZHONG X H, ZENG X N. Role of SPDEF in the regulation of goblet cell metaplasia of airway epithelium[J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci(南京医科大学学报: 自然科学版)*, 2019, 39(4): 614-618.
- [6] YUE L Y, YIN X Y, HAO F, et al. Long noncoding RNA Linc00632 inhibits interleukin-13-induced inflammatory cytokine and mucus production in nasal epithelial cells[J]. *J Innate Immun*, 2020, 12(1): 116-128.
- [7] DING C X, LIU X H, LI M, et al. Expression and pathological significance of neutrophil elastase and mucin 5AC in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *West China Med J(华西医学杂志)*, 2021, 36(9): 1227-1231.
- [8] TANG X W, WANG W G. Progress on effects of interleukin-13 in the pathogenesis of asthma[J]. *Int J Respir(国际呼吸杂志)*, 2018, 38(23): 1810-1814.
- [9] SEIBOLD M A. Interleukin-13 stimulation reveals the cellular and functional plasticity of the airway epithelium[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(Suppl 2): S98-S102.
- [10] WANG Z W, CHENG X L, REN Y, et al. Effects of RASI on expression of airway MUC5AC and related inflammatory factors in asthmatic mice with Yin deficiency syndrome[J]. *Chin J Immunol(中国免疫学杂志)*, 2016, 32(1): 42-45, 50.
- [11] SHI L J, LI Z Y. Effect of STAT signaling pathway on bronchial asthma and research progress on traditional Chinese medicine intervention[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志)*, 2020, 54(11): 98-101.
- [12] WANG X Z, XU C Y, JI J Y, et al. IL-4/IL-13 upregulates Sonic hedgehog expression to induce allergic airway epithelial remodeling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(5): L888-L899.
- [13] ZHANG J T, WANG Y J, FU X X, et al. Regulatory effect of melatonin on JAK1/STAT3 signaling pathway in rats with heart failure[J]. *Immunol J(免疫学杂志)*, 2022, 38(4): 332-339.
- [14] ZHONG X J, GU W Y, XU W, et al. Effects of Juanyin Xiefei Formula on airway mucus hypersecretion through SOCS₁ negative regulation on JAK1/STAT1 pathway[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志)*, 2018, 52(9): 69-73.
- [15] DING F X, LIU B, ZOU W J, et al. LPS exposure in early life protects against mucus hypersecretion in ovalbumin-induced asthma by down-regulation of the IL-13 and JAK-STAT6 pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3): 1263-1274.
- [16] LIANG X, WANG J J, CHEN W W, et al. Inhibition of airway remodeling and inflammation by isoforskolol in PDGF-induced rat ASMCS and OVA-induced rat asthma model[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017(95): 275-286.
- [17] ZHANG Y F, QIAN G. Correlation analysis between serum

- TGF- β 1 and VEGF levels and severity of bronchial asthma in children[J]. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med(实用中西医结合临床)*, 2022, 22(1): 87-89.
- [18] ZHENG Y, LI L, CAI T. Cordyceps polysaccharide ameliorates airway inflammation in an ovalbumin-induced mouse model of asthma via TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020(276): 103412.
- [19] BEKLEN A. Effects of IL-13 on TGF- β and MMP-1 in periodontitis[J]. *Biotech Histochem*, 2017, 92(5): 374-380.
- [20] YUAN X X, SHI L J, LI Z Y. Effects of Pingchuan Granules on the expression of TGF- β 1 in exosomes bronchoalveolar lavage fluid and TGF- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志)*, 2020, 35(5): 2644-2648.
- [21] FATTOUH R, JORDANA M. TGF-beta, eosinophils and IL-13 in allergic airway remodeling: A critical appraisal with therapeutic considerations[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2008, 7(4): 224-236.
- [22] BAI X M, ZOU L K, JIN Z M, et al. Effects of N-acetylcysteine on regulation of EGFR/MAPK signaling pathway in airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2019, 24(10): 1120-1127.
- [23] JIA Z R, BAO K F, 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.
- [24] SONG L Q, TANG H Z, LIU D P, et al. The chronic and short-term effects of gefinitib on airway remodeling and inflammation in a mouse model of asthma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(1): 194-206.
- [25] MORCILLO E J, CORTIJO J. Mucus and MUC in asthma[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12(1): 1-6.
- [26] LAI H Y, ROGERS D F. Mucus hypersecretion in asthma: Intracellular signalling pathways as targets for pharmacotherapy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(1): 67-76.
- [27] PANG Y R, XI J H, WANG Z W, et al. Research of phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/protein kinase B(Akt) signaling pathway involved in airway inflammation of asthma[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2021, 37(14): 1897-1901.
- [28] OU G C, LIU Q, YU C X, et al. The protective effects of maresin 1 in the OVA-induced asthma mouse model[J]. *Mediators Inflamm*, 2021(2021): 4131420.
- [29] ZHONG X, ZHAO X Y, ZHANG L Y, et al. Sodium hydrosulfide inhibiting endothelial cells injury and neutrophils activation via IL-8/CXCR2/ROS/NF- κ B axis in type 1 diabetes mellitus rat[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022(606): 1-9.
- [30] LU X H, XU C Y, YANG R, et al. Ganoderic acid A alleviates OVA-induced asthma in mice[J]. *Inflammation*, 2021, 44(5): 1908-1915.
- [31] SHIN N R, LEE A Y, SONG J H, et al. *Scrophularia buergeriana* attenuates allergic inflammation by reducing NF- κ B activation[J]. *Phytomedicine*, 2020(67): 153159.
- [32] XUE K J, RUAN L Y, HU J, et al. *Panax notoginseng* saponin R1 modulates TNF- α /NF- κ B signaling and attenuates allergic airway inflammation in asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020(88): 106860.
- [33] WU D, LI S Q, LIU X, et al. Alpinetin prevents inflammatory responses in OVA-induced allergic asthma through modulating PI3K/AKT/NF- κ B and HO-1 signaling pathways in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 107073.
- [34] SHI M, WU Z J, LUO F M. Research progress of SPDEF regulates asthmatic airway mucus hypersecretion[J]. *Int J Respir(国际呼吸杂志)*, 2019(20): 1562-1565.
- [35] YU H M, LI Q, KOLOSOV V P, et al. Interleukin-13 induces mucin 5AC production involving STAT6/SPDEF in human airway epithelial cells[J]. *Cell Commun Adhes*, 2010, 17(4/5/6): 83-92.
- [36] NAGASHIMA A, SHINKAI M, SHINODA M, et al. Clarithromycin suppresses chloride channel accessory 1 and inhibits interleukin-13-induced goblet cell hyperplasia in human bronchial epithelial cells[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(11): 6585-6590.
- [37] VOCK C, YILDIRIM A Ö, WAGNER C, et al. Distal airways are protected from goblet cell metaplasia by diminished expression of IL-13 signalling components[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(9): 1447-1458.
- [38] RAJAVELU P, CHEN G, XU Y, et al. Airway epithelial SPDEF integrates goblet cell differentiation and pulmonary Th2 inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2021-2031.
- [39] WANG Y, NINABER D K, VAN SCHADEWIJK A, et al. Tiotropium and fluticasone inhibit rhinovirus-induced mucin production via multiple mechanisms in differentiated airway epithelial cells[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020(10): 278.
- [40] SONG J, HEIJINK I H, KISTEMAKER L E M, et al. Aberrant DNA methylation and expression of SPDEF and FOXA2 in airway epithelium of patients with COPD[J]. *Clin Epigenetics*, 2017(9): 42.
- [41] SHASTRI M D, ALLAM V S R R, SHUKLA S D, et al. Interleukin-13: A pivotal target against influenza-induced exacerbation of chronic lung diseases[J]. *Life Sci*, 2021(283): 119871.
- [42] MISHINA K, SHINKAI M, SHIMOKAWAJI T, et al. HO-1 inhibits IL-13-induced goblet cell hyperplasia associated with CLCA1 suppression in normal human bronchial epithelial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 448-453.
- [43] SHI N, ZHANG J, CHEN S Y. Runx2, a novel regulator for goblet cell differentiation and asthma development[J]. *FASEB J*, 2017, 31(1): 412-420.
- [44] WU W L, GAO J L, CHEN D, et al. Epithelial microRNA-30a-3p targets RUNX2/HMGB1 axis to suppress airway eosinophilic inflammation in asthma[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 17.
- [45] LV C M, WU H M, WU L, et al. Sevoflurane modulates AQP5 (1, 5) expression and endoplasmic reticulum stress in mice lung with allergic airway inflammation[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20193282.
- [46] SZEFLER S J, ROBERTS G, RUBIN A S, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lebrikizumab in adolescent patients with uncontrolled asthma (ACOUSTICS)[J]. *Clin Transl Allergy*, 2022, 12(7): e12176.
- [47] MARONE G, GRANATA F, PUCINO V, et al. The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma[J]. *Front Pharmacol*, 2019(10): 1387.
- [48] TOMKINSON A, TEPPER J, MORTON M, et al. Inhaled vs subcutaneous effects of a dual IL-4/IL-13 antagonist in a monkey model of asthma[J]. *Allergy*, 2010, 65(1): 69-77.
- [49] GAUVREAU G M, BOULET L P, COCKCROFT D W, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(8): 1007-1014.

收稿日期: 2022-05-23
(本文责编: 蔡珊珊)