

引用:杨爽,王亚楠,黄燕.加味过敏煎对抗生素加重过敏性哮喘小鼠气道菌群的影响[J].中医导报,2025,31(3):18-23.

# 加味过敏煎对抗生素加重过敏性哮喘小鼠 气道菌群的影响\*

杨爽<sup>1</sup>,王亚楠<sup>2</sup>,黄燕<sup>1</sup>

(1.内蒙古自治区中医医院,内蒙古 呼和浩特 010000;

2.鄂伦春自治旗中蒙医院,内蒙古 呼伦贝尔 021000)

[摘要] 目的:探讨加味过敏煎对抗生素加重过敏性哮喘小鼠气道菌群的影响。方法:将40只雄性BALB/c小鼠随机分为空白组、抗生素加重过敏性哮喘组、加味过敏煎组(6.3 g/kg)、匹多莫德联合氨茶碱组(0.037 8 g/kg、0.2 g/kg)。采用卵清蛋白(OVA)和氢氧化铝凝胶佐剂结合OVA雾化激发的方法建立过敏性哮喘小鼠模型,头孢哌酮舒巴坦钠滴鼻建立抗生素加重过敏性哮喘小鼠模型。雾化激发前30 min灌胃给药,连续给药7 d后采用16SrRNA测序检测气道菌群情况。结果:与空白组比较,抗生素加重过敏性哮喘组小鼠气道菌群丰富度Chaol及Observed-species指数、进化多样性Faith's PD指数、均匀度Pielou\_e指数及菌群多样性Shannon指数均降低( $P<0.01$ );与抗生素加重过敏性哮喘组比较,加味过敏煎组小鼠气道菌群丰富度Chaol、Observed-species、Faith's PD、Shannon均明显升高( $P<0.01$ );空白组与抗生素加重过敏性哮喘组、匹多莫德联合氨茶碱组样品距离远,各组的菌群构成存在明显差异;空白组与加味过敏煎组的距离较近,其群落差异较小;抗生素加重过敏性哮喘组拟杆菌属、类拟杆菌属、普雷沃菌属、普劳瑟氏菌属相对比例升高;加味过敏煎组黄杆菌属、罗尔斯通菌属、链球菌属、红细菌属相对比例升高。结论:加味过敏煎可改善抗生素加重过敏性哮喘小鼠气道菌群失调情况,恢复气道菌群的多样性、丰富度及调节菌群结构。

[关键词] 抗生素加重过敏性哮喘;气道菌群失调;加味过敏煎;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)03-0018-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.03.004

## The Effect of Modified Guomin Decoction (加味过敏煎) on the Airway Microbiota in Mice of Antibiotic Aggravated Allergic Asthma

YANG Shuang<sup>1</sup>, WANG Ya'nan<sup>2</sup>, HUANG Yan<sup>1</sup>

(1.Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot Inner Mongolia

010000, China; 2.Central Hospital of Yili Town, Oroqen Autonomous Banner,

Hulun Buir Inner Mongolia 021000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of modified Guomin decoction on airway microflora in mice of antibiotic aggravated allergic asthma based on 16SrRNA sequencing technology. Methods: Totally 40 male BALB/c mice were randomly divided into blank group, antibiotic aggravated allergic asthma group (AAAA group), modified Guomin decoction group (6.3 g/kg), and pidotimod combined with aminophylline (0.037 8 g/kg, 0.2 g/kg) group (combined group). Allergic asthma mouse model was established by ovalbumin(OVA) and aluminum hydroxide gel adjuvant combined with OVA aerosol stimulation, and antibiotic aggravated allergic asthma model was established by cefoperazone sulbactam sodium nasal drip. The mice were administrated by gavage 30 minutes before nebulization, and airway microbiota was detected with 16SrRNA sequencing after 7 days of continuous administration. Results: Compared with the blank group, the airway flora richness Chaol, Observed

\*基金项目:内蒙古自治区人才开发基金高层次人才个人项目;2020年内蒙古自治区草原英才工程青年创新创业人才项目

通信作者:黄燕,女,主任医师,研究方向为中西医结合防治呼吸系统疾病

species index, evolutionary diversity Faith, sPD index, evenness Pielou\_e index and Shannon index decreased in AAAA group ( $P<0.01$ ); Compared with AAAA group, Chaol, Observed-species, Faith, sPD and Shannon increased in modified Guomin decoction group ( $P<0.01$ ). The samples of blank group were far away from those of AAAA group and combined group, and there were obvious differences in the composition of microbiota among each group. The distance between the blank group and modified Guomin decoction group was closer, and the community difference was small. At the generic level, the relative proportions of Bacteroides, Bacteroides, Prevotella and Prauselia increased in AAAA group. The relative proportions of flavobacteria, Rollestonia, Streptococcus and rhodobacter increased in modified Guomin decoction group. Conclusion: Modified Guomin decoction could improve the imbalance of airway microbiota in mice of antibiotic aggravated allergic asthma, restore the diversity and richness of airway microbiota and regulate the structure of airway microbiota.

[Keywords] antibiotic aggravated allergic asthma; dysregulation of airway microbiota; modified Guomin decoction; mice

支气管哮喘是具有明显异质性的慢性气道炎症性疾病<sup>[1]</sup>,可分为不同的表型。过敏性哮喘是最常见的表型<sup>[2]</sup>。TOGNELLA S等<sup>[3]</sup>研究发现,过敏性哮喘占未控制哮喘患者的58%,而在严重哮喘患者中,47%为过敏性哮喘。引起过敏性哮喘的常见病因为气候变化、空气污染、生活方式改变等<sup>[4]</sup>,尤其是抗生素的滥用被越来越多的研究者认为是过敏性哮喘的危险因素之一<sup>[5]</sup>。

不同呼吸疾病呼吸道菌群的组成也不同,改变这种共生的状态将会导致包括过敏性哮喘在内的呼吸系统疾病的发生<sup>[6-7]</sup>。LIU H Y等<sup>[8]</sup>研究发现,嗜酸性粒细胞增多的哮喘患者气道内真菌OUT种类数量明显高于健康人群,且与哮喘控制水平(asthma control test, ACT)密切相关。林彦霞<sup>[9]</sup>开展不同炎症表型哮喘患者气道微生物的研究发现,嗜酸性粒细胞型哮喘患者与真菌呈正相关。抗生素的滥用会导致、加重气道菌群失调。一项队列研究<sup>[10]</sup>发现,在婴儿时期接受大量抗生素治疗会导致鼻腔中Moraxella菌显著增高,增加4%~8%哮喘发生的风险。失调的气道菌群可能通过干预固有免疫通路导致一系列致敏反应,从而导致过敏性哮喘的发生。而治疗过敏性哮喘的一线药物糖皮质激素会导致真菌感染,引起气道菌群失调<sup>[11]</sup>。氨茶碱可阻滞前炎症转录因子NF- $\kappa$ B易位入核,减少哮喘中炎症的表达。但茶碱类药物有效血药浓度与中毒浓度接近,且大环内酯类、喹诺酮类与茶碱同时应用会减缓茶碱代谢,出现恶心、呕吐、心律失常等副作用,甚至出现药物中毒<sup>[12]</sup>。匹多莫德等免疫调节剂可纠正过敏性哮喘患者免疫失衡状态,减少变态反应的发生,但价格较为昂贵<sup>[13]</sup>。

中医将过敏性哮喘归为“哮喘”范畴。本课题组根据长期临床及实践经验得出其病理基础为“脏腑阴阳失调”,病机关键为“风盛挛急”。加味过敏煎具有疏风清肺、补益脏腑的功效,临床治疗过敏性哮喘疗效显著。前期研究发现加味过敏煎可改善过敏性哮喘大鼠症状,调节Th1/Th2之间的平衡;且可以通过调节Ras-MAPK-ERK通路,抑制过敏性哮喘炎症因子的基因转录,调节机体免疫,抑制气道炎症、改善气道重塑,但对加味过敏煎是否能调节抗生素加重的过敏性哮喘气道

菌群失调未进行深入研究。因此本研究建立抗生素加重过敏性哮喘小鼠模型,观察加味过敏煎对气道菌群的影响,以期加味过敏煎的临床应用提供实验室依据。

## 1 材料

1.1 实验动物 40只BALB/c小鼠, SPF级, 雄性, 49~55日龄, 体质量18~22 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证号: SCXK(京)2021-0006, 质量合格证号: 110011220105295583。实验动物饲养于内蒙古医科大学SPF级动物房内, 日光灯照明, 12 h:12 h昼夜交替, 自由饮水摄食, 相对温度22~24℃, 相对湿度45%~65%。实验动物使用许可证号: SYXK(京): 2022-0052。本实验经内蒙古自治区中医医院实验动物伦理委员会批准, 伦理审批号: 20230306-1。

1.2 实验药物 加味过敏煎组成: 银柴胡15 g(批号: 200845)、防风6 g(批号: 100239)、乌梅10 g(批号: 1800764)、僵蚕10 g(批号: 1500089)、五味子10 g(批号: 1800157)、蝉蜕10 g(批号: 100073)、甘草6 g(批号: 1700276)。药物均由内蒙古自治区中医医院颗粒药房提供, 购于四川新绿色药业科技发展股份有限公司。匹多莫德颗粒(浙江仙琚制药股份有限公司, 批号: H20030325); 氨茶碱片(上海金不换兰考制药有限公司, 批号: H41021606)。

1.3 实验试剂与仪器 卵清蛋白(Ovalbumin, OVA, 美国Sigma公司, 批号: 1003004472); 明矾佐剂(Imject Alum Adjuvant, 美国Thermo公司, 批号: UJ289214); 头孢哌酮钠舒巴坦钠注射液(辉瑞制药有限公司, 批号: H10960113); 雾化器(湖南可孚医疗科技发展有限公司, 型号: 20192080857); 正置光学显微镜(日本尼康公司, 型号: Ni-E); ABI-1: ViiA7 Dx型PCR仪(美国ABI公司); Illumina Hiseq型平台测序(广东美格基因科技有限公司)。

## 2 方法

2.1 分组与造模 适应性喂养1周后, 使用随机数字表法将40只小鼠随机分为空白组(K组)、抗生素加重过敏性哮喘组(M组)、加味过敏煎组(Z组)及匹多莫德联合氨茶碱组(X组), 每组10只。参照文献[14]方法建立抗生素加重过敏性哮

喘小鼠模型,采取边造模边给药方法。实验第1、8、15天,M组、Z组、X组小鼠腹腔注射200  $\mu$ L OVA致敏液。K组腹腔注射等量生理盐水。实验第2、4、6、13、16、18、20天,M组、Z组、X组小鼠滴鼻给予头孢哌酮钠舒巴坦钠,每只20  $\mu$ L。K组滴鼻等量生理盐水。实验第22~28天M组、Z组、X组超声雾化吸入2.5% OVA激发液。每次雾化10 mL,每天雾化40 min。K组雾化等量生理盐水。

**2.2 给药** 实验第21天起,每日雾化前30 min进行灌胃处理,K组、M组予生理盐水灌胃,Z组予加味过敏煎(6.3 g/kg);X组予匹多莫德颗粒(0.037 8 g/kg),联合氨茶碱片(0.2 g/kg),各组均连续灌胃7 d。

**2.3 样本采集** 测序样品的制备:小鼠肺泡灌洗液(BALF)能够代表气道及肺部的群落组成,灌洗过的肺组织作为补充样本,末次雾化激发致敏24 h后,随机取K组、M组、Z组、X组小鼠的肺泡灌洗液(各组3只),立即将样品置于液氮冷冻保存然后进行气道微生物的多样性分析。

## 2.4 指标检测

**2.4.1 总DNA提取与检测** 采用DNA磁珠法提取试剂盒提取小鼠BALF样本总DNA,具体操作步骤参照说明书。(1)将BALF置于2 mL的离心管中,加入Stool DNA Buffer A 700  $\mu$ L,充分振荡混匀5 min左右,180xg离心1 min。从中取出50  $\mu$ L至新的1.5 mL离心管中,加入Lysis-Binding Buffer 900  $\mu$ L,旋涡振荡混匀,70  $^{\circ}$ C裂解5 min。180xg离心5 min,转移上清至干净1.5 mL离心管中;(2)加入混匀的磁珠20  $\mu$ L,旋涡振荡20 s,静置4 min,旋涡振荡20 s,静置4 min;(3)置磁力架上,静置20 s,吸弃上清;(4)加入Wash Buffer W1 500  $\mu$ L,旋涡振荡混匀磁珠15 s,室温静置3 min;(5)置磁力架上,静置20 s,吸弃上清;(6)重复步骤(3)~(4)1次,并除去所有的液体;(7)加入无水乙醇750  $\mu$ L,旋涡振荡混匀磁珠15 s;(8)室温静置3 min,置磁力架上,静置20 s,尽量吸弃所有上清;(9)重复步骤(6)~(7)1次,并尽量除去所有的液体,加入无水乙醇750  $\mu$ L,旋涡振荡混匀磁珠15 s,室温静置3 min,并尽量除去所有的液体;(10)开盖,65  $^{\circ}$ C干燥10 min,加入Elution Buffer或ddH<sub>2</sub>O 100  $\mu$ L,盖上管盖,旋涡振荡混匀磁珠60 s,取出离心管,旋涡振荡10 s,置磁力架上,静置2 min,吸取上清至收集管中,并置于-20  $^{\circ}$ C保存。

**2.4.2 16SrRNA V4区的PCR扩增及Illumina测序** 对小鼠BALF16SrRNA的V4区进行扩增。采用引物PCR反应体系(20  $\mu$ L),包括SYBR Green Master Mix 10  $\mu$ L,引物0.4  $\mu$ L,无菌纯化水7.2  $\mu$ L,细菌总DNA2.0  $\mu$ L作为模板。本实验采用16SrRNA的V4可变区通用引物进行扩增。引物序列为上游引物5'-GTGTGYCAGCMGCCGCGGTAA-3',下游引物5'-CCGGACTACNVGGGTWTCTAAT-3';引物序列长度为315 bp。PCR扩增条件为94  $^{\circ}$ C预变性5 min;95  $^{\circ}$ C变性30 s;52  $^{\circ}$ C退火30 s;72  $^{\circ}$ C延伸45 s;72  $^{\circ}$ C延伸5 min,并进行30个循环,终止于4  $^{\circ}$ C。PCR扩增产物使用2%的琼脂糖凝胶电泳进行检测(110 V,20 min)。将扩增产物进行变性凝胶梯度电泳,分析气道菌群种类变化,全自动凝胶成像系统观察。检测合格后,将提取的DNA样品送至上海派森诺生物科技有限公司采用Illumina HiSeq 2500测序平台对各样本的16SrRNA V4区

PCR产物进行测序,得到原始数据和Reads。PCR由上海派森诺生物科技有限公司合成。

**2.4.3 生物信息学分析** 高通量测序数据进行初步原始序列处理。步骤为拼接序列,去除引物,质量控制,将得到的干净序列筛选嵌合体,并去除嵌合体序列。将高质量序列的生物信息学进行分析,将干净序列聚类成操作分类单元(OUT)。将细菌16SrDNA基因序列之间的距离在0.03以内(或基因序列的相似度高于97%)的序列进行聚类归并,生成接近于属的分类操作单元OTU。Alpha多样性分析,采用PDwhole\_tree,Shannon评估指数分别对样本进行多样性分析,其PD\_whole\_tree指数代表样品物种的丰富度,Shannon指数同时受到物种丰富度和均度的影响。Beta多样性分析,用于比较多组样本之间的差别度量,基于Weighted Unifrac进行分析。通过比较样本组间丰度差异,找出组间丰度存在显著差异的菌群作为微生物群落标志物。

**2.5 统计学方法** 本研究通过SPSS 29.0软件进行数据分析。计量资料采用“均数 $\pm$ 标准差”( $\bar{x}\pm s$ )进行统计描述,正态性检验采用单样本Kolmogorov-Smirnov检验,服从正态分布的多组均数间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结 果

**3.1 菌群丰度情况** 本实验共12个样本,得到871 690条序列,各样本平均读长数目28 926个,序列长度分布范围为30~560 bp。(见图1)获得4组大鼠肺泡灌洗液样本在不同分类水平的ASVs数目,样本中测得所有ASVs均可被识别,并在各分类等级均有体现,分布也较为广泛,采用韦恩图分析各组间菌群运算的分类单元数量及其种类交叉情况。(见图2)

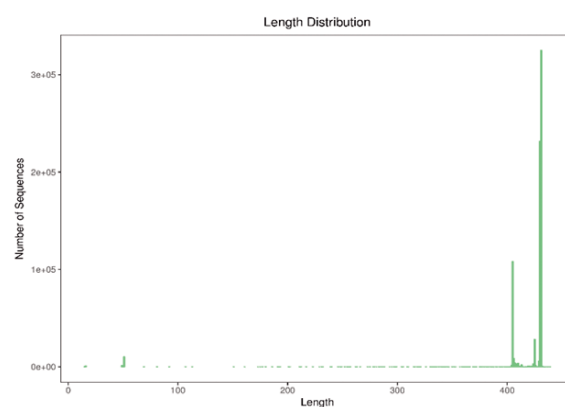


图 1 序列长度分布

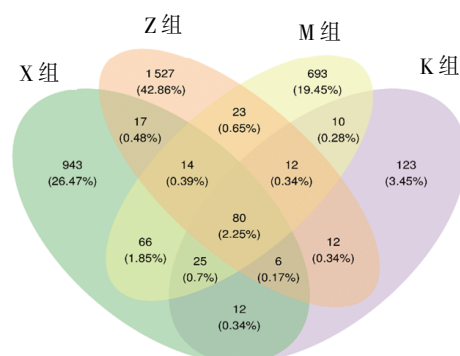


图 2 各组小鼠气道菌群 ASVs 分布韦恩图

### 3.2 Alpha多样性结果

**3.2.1 物种累积曲线** 随着样本量的增加,曲线逐渐趋于平缓,表明测序深度已经基本覆盖到样品中所有的物种,测序数据量合理,测序深度足够大。(见图3)

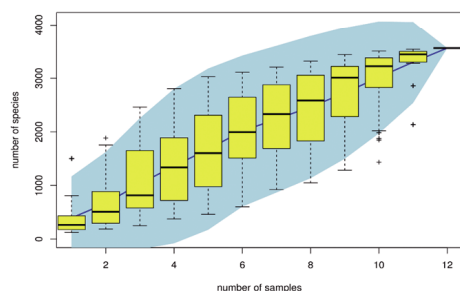


图3 物种累积曲线

**3.2.2 Alpha多样性分析** 各组小鼠气道菌群的稀释曲线均急剧上升后呈平缓趋势,表明测序深度可以覆盖本样本中的物种组成情况。(见图4)

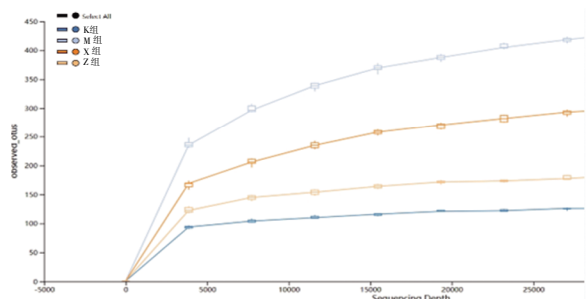


图4 物种的稀释曲线

与K组比较,M组小鼠气道菌群丰富度Chao1及Observed-species指数、进化多样性Faith's PD指数、均匀度Pielou\_e指数及菌群多样性Shannon指数均降低( $P<0.01$ )。与M组比较,Z组小鼠Chao1、Observed-species、Faith's PD、Shannon均升高( $P<0.01$ );与M组比较,X组小鼠Chao1指数明显升高( $P<0.01$ ),Observed-species、Faith's PD、Shannon指数均升高( $P<0.05$ );与X组比较,Z组小鼠Chao1指数及Shannon指数升高( $P<0.05$ )。(见表1、图5)

表1 各组小鼠气道微生物菌群丰富度和多样性比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Chao1	Observed-species	Faith's PD	Pielou_e	Shannon
K组	3	3 582.21±1 091.53	3 422.20±1 221.80	182.17±30.17	0.813±0.022	9.51±0.31
M组	3	406.36±94.67	289.27±114.62	47.76±15.78	0.468±0.064	4.07±0.59
X组	3	1 134.06±261.67	1 108.77±264.22	100.48±26.18	0.545±0.119	4.67±0.60
Z组	3	1 598.80±433.16	1 331.53±156.68	120.15±38.54	0.518±0.127	5.42±1.35

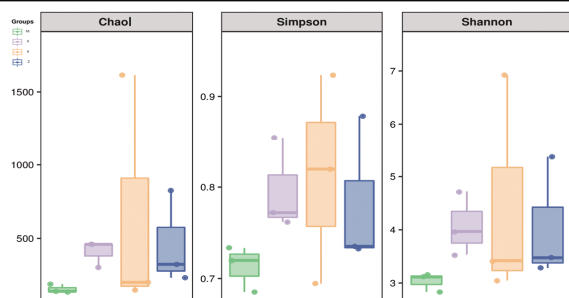


图5 菌群 Alpha 多样性分析

**3.2.3 Beta多样性分析** 各组小鼠气道菌群的差异可通过绘

制PCoA主成分分析图表示,其中相同颜色的点距离越近说明其菌群的组成越相似。K组与M组、X组样品距离远,各组的菌群构成存在明显差异;Z组与K组的距离较近,其群落差异较小。(见图6)

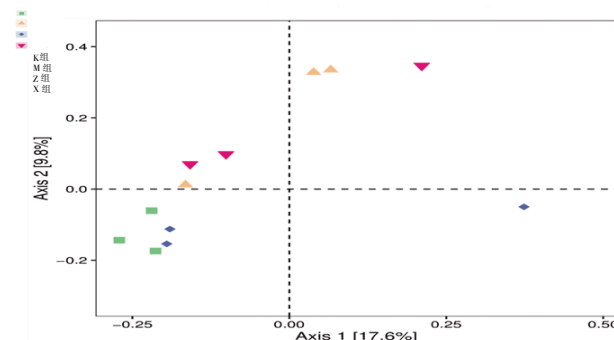


图6 各组小鼠 PcoA 分析

**3.2.4 物种菌群结构分析** 分析各组小鼠气道菌群在门、属组成上的组成和丰度,并使用柱状图呈现。各组门水平前5的菌属丰度主要集中在Proteobacteria(变形菌门)、Firmicutes(厚壁菌门)、Bacteroides(拟杆菌门)、Actinobacteria(不动杆菌门)和Thermi(嗜热菌门)。(见图7)

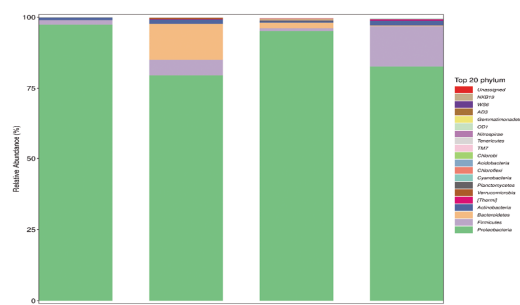


图7 各组小鼠在门水平上的相对分布情况柱状图  
(相对丰度前20的物种)

各组属水平前10的菌属丰度主要集中在Acinetobacter(不动杆菌属)、Ralstonia(罗斯通菌属)、Sphingomonas(鞘氨醇单胞菌属)、Bacteroides(拟杆菌属)、Lactobacillus(乳酸杆菌属)、Herminiimonas(赫山单胞菌属)、Caulobacter(柄杆菌属)、Ruminococcus(瘤胃球菌属)、Pseudomonas(假单胞菌属)及Eubacterium(真杆菌属)。(见图8)

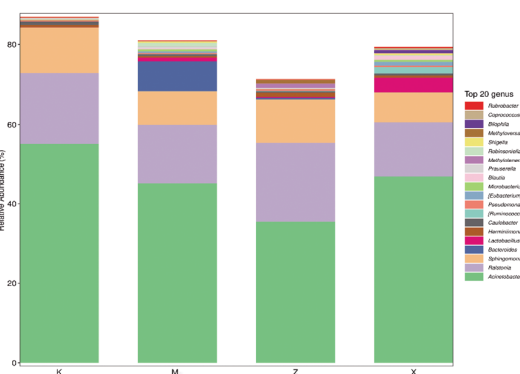


图8 各组小鼠在属水平上的相对分布情况柱状图  
(相对丰度前20的物种)

将各个样本进行丰度相似性聚类,并绘制Heatmap图。(见图9)该图展示了数据矩阵中数值的大小,其颜色梯度能



够反映不同数值大小之间的差异;该图还可以通过计算样本物种丰度的相似性,将样本进行聚类,并将聚类结果展示在同一张图上。颜色梯度由浅至深代表物种相对丰度由低到高。枝长的长短代表样本间的距离,距离越近说明这些样本间的物种组成越相似。图中纵向枝长代表某一物种在不同样本中的聚类情况;横向枝长表示样本在物种中的聚类情况。

在属水平比较分析,K组黄单胞菌属、不动杆菌属、葡萄球菌属、芽殖菌属、柄杆菌属、罗斯氏菌属丰度更高;M组拟杆菌属、类拟杆菌属、普雷沃菌属、普劳瑟氏菌属、嗜黏蛋白阿克曼菌属、萨特氏菌属丰度更高;X组假黄色单胞菌属、异常球菌属、志贺菌属、瘤胃球菌属、产丁酸菌属、棒杆菌属丰度更高;Z组黄杆菌属、罗尔斯通菌属、链球菌属、红细菌属、丁酸弧菌属、鞘氨酸单胞菌属丰度更高。(见图9)

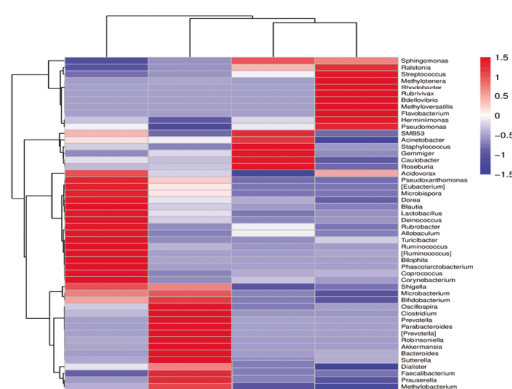


图9 各组小鼠物种聚类的属水平物种组成热图

#### 4 讨论

现代研究发现,健康人下气道中最丰富的菌门是拟杆菌和厚壁菌门,最常见的属包括普氏菌属、韦荣球菌属和链球菌属<sup>[15]</sup>。呼吸道菌群通过多种受体发挥免疫调节作用,从而调控过敏性哮喘的发生。呼吸道中的树突状细胞(dendritic cells, DCs)为专职抗原递呈细胞,其表达的所有种类的模式识别受体可感知来自共生微生物或致病细菌的信号。当菌群信号缺失时,DC细胞对T细胞的极化向Th2型转移。DC细胞上有多种监视环境的受体,包括Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、核苷酸结合低聚区样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)等。抗生素的滥用可能清除有益菌,为机会致病菌的生长提供条件。当呼吸道菌群紊乱,机体固有免疫系统早期发育减少,过敏原将失TLRs微生物受体作为共刺激分子,反复的过敏原刺激使Th0分化偏倚,Th2分泌增加,Th2分泌IL-4、IL-5、IL-13增加,Th1分泌IFN- $\gamma$ 减少。IL-4等相关细胞因子促进B细胞增殖、分化和抗体生成,使IgE分泌增加。IgE抗体结合至肥大细胞上使肥大细胞活化并促进肥大细胞脱颗粒及释放介质,从而导致一系列致敏反应,引起过敏性哮喘的发生<sup>[16-18]</sup>。

气道菌群失调是导致过敏性哮喘发生及加重的重要因素之一。本研究针对气道菌群多样性进行分析,包括组内菌群的菌群丰度、多样性、均匀度及组间菌群的差异性。Alpha多样性分析显示,与空白组比较,抗生素加重过敏性哮喘组小鼠气道菌群多样性有下降趋势,可见哮喘会导致小鼠气道菌

群多样性等发生变化,破坏小鼠气道生态稳态;与抗生素加重过敏性哮喘组比较,匹多莫德联合氨茶碱组及加味过敏煎组小鼠气道菌群的多样性及丰富度等均明显上升,逐渐趋近空白组小鼠的多样性及丰度;且加味过敏煎在改气道菌群多样性及丰富度方面优于匹多莫德联合氨茶碱。这表明加味过敏煎可以使抗生素加重过敏性哮喘小鼠气道菌群的丰富度恢复到正常水平,并在一定程度上增加其多样性。Beta多样性分析结果提示空白组与抗生素加重过敏性哮喘组间差异较大,说明抗生素加重过敏性哮喘小鼠气道菌群改变较大,分别经过匹多莫德联合氨茶碱和加味过敏煎治疗后,匹多莫德联合氨茶碱组的差异更大,加味过敏煎组有一定程度的改善。与空白组比较,加味过敏煎干预会使抗生素加重过敏性哮喘小鼠气道菌群改善趋向健康小鼠。

针对属水平,抗生素加重过敏性哮喘组小鼠拟杆菌属、类拟杆菌属、普雷沃菌属比例增高,匹多莫德联合氨茶碱组及加味过敏煎组比例降低。LARSEN J M<sup>[19]</sup>研究认为,拟杆菌门的普雷沃氏菌丰度增加与Th17介导的黏膜炎症增强有关,其机制主要是一方面可通过激活Toll样受体2(toll-like receptor, TLR2)来诱导抗原递呈细胞产生IL-23和IL-1,进而促进Th17细胞分化;另一方面还能刺激上皮细胞产生IL-8、IL-6和趋化因子配体20(chemokine ligand 20, CCL20)等细胞因子,从而增强黏膜Th17免疫反应。可见经加味过敏煎治疗后小鼠的优势菌属所占比例更接近空白组,加味过敏煎可恢复抗生素加重过敏性哮喘小鼠菌群稳态。

过敏性哮喘病理基础为“脏腑阴阳失调”,病机关键为“风盛挛急”。加味过敏煎为课题组遵祝谌予的经验方过敏煎,加蝉蜕、僵蚕等疏风之物所拟方。方中银柴胡味甘性凉,清热凉血;防风味甘性辛温,祛风胜湿;乌梅味甘性平,收敛生津;五味子味酸性温,敛肺生津,滋肾涩精;蝉蜕性味甘寒,疏风解痉;僵蚕性味咸寒,化痰散结。全方药简力宏,收散结合,寒热共济,补泻兼施,阴阳并调,肺肾同治,共奏疏风清肺、调整阴阳之功。网络药理学分析表明,加味过敏煎治疗过敏性哮喘涉及Toll样受体通路,其机制可能与化合物靶点网络中汉黄芩素、异鼠李素、山柰酚、 $\beta$ -谷固醇等可下调IL-5等炎症因子,并具有抗菌、抗炎作用有关<sup>[20-21]</sup>。

本研究表明,加味过敏煎能够改善抗生素加重过敏性哮喘小鼠的菌群构成、丰度及多样性,纠正气道菌群紊乱状态。今后将开展加味过敏煎调控气道菌群的机制研究,如抗炎机制、调控固有免疫机制,从而明确加味过敏煎治疗抗生素加重过敏性哮喘的具体机制。

#### 参考文献

- [1] LOUIS R, SATIA I, OJANGUREN I, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis of asthma in adults[J]. Eur Respir J, 2022;2101585.
- [2] ASTHMA G I. Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. (2022-06-27) <https://www.ginasthma.org/2024-report/>.
- [3] TOGNELLA S, MICHELETTO C, ROGERI A, et al.

- Organization, clinical and management indicators on the first year of activity of an outpatient clinic dedicated to the diagnosis and treatment of severe asthma in Italy[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 1011–1018.
- [4] 李怡, 雷佳慧, 曲紫玥, 等. 过敏性哮喘的研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(12): 1395–1398.
- [5] 任蕾, 张蓉芳, 那飞扬, 等. 生命早期抗菌药物暴露对儿童哮喘发病的影响[J]. *中国处方药*, 2022, 20(12): 184–186.
- [6] CERETA A D, OLIVEIRA V R, COSTA I P, et al. Early life microbial exposure and immunity training effects on asthma development and progression[J]. *Front Med*, 2021, 8: 662262.
- [7] TANG H H F, TEO S M, SLY P D, et al. The intersect of genetics, environment, and microbiota in asthma—perspectives and challenges[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3): 781–793.
- [8] LIU H Y, LI C X, LIANG Z Y, et al. The interactions of airway bacterial and fungal communities in clinically stable asthma[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1647.
- [9] 林彦霞. 不同炎症表型的稳定期哮喘患者气道微生物组特征[D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [10] TOIVONEN L, SCHUEZ-HAVUPALO L, KARPPINEN S, et al. Antibiotic treatments during infancy, changes in nasal microbiota, and asthma development: Population-based cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(9): 1546–1554.
- [11] HUANG C R, YU Y C, DU W, et al. Fungal and bacterial microbiome dysbiosis and imbalance of trans-Kingdom network in asthma[J]. *Clin Transl Allergy*, 2020, 10: 42.
- [12] 汪继胜. 多索茶碱和氨茶碱治疗支气管哮喘的效果和对患者肺功能的改善情况比较[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(5): 36–39.
- [13] 王刚祚, 徐江维. 脾氨肽联合匹多莫德辅助治疗儿童哮喘的疗效及其对干扰素调控因子1和信号转导转录活化因子-1表达的影响[J]. *儿科药学杂志*, 2022, 28(9): 44–47.
- [14] 王思齐, 包凯帆, 王晓钰, 等. 抗生素呼吸道给药加重小鼠过敏性哮喘模型的建立[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(8): 37–43.
- [15] HOU K J, WU Z X, CHEN X Y, et al. Microbiota in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 135.
- [16] ZHANG Y S, LIANG X J, BAO X F, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 235: 114291.
- [17] FITZGERALD K A, KAGAN J C. Toll-like receptors and the control of immunity[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044–1066.
- [18] LUO W H, HU J D, XU W F, et al. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 974066.
- [19] LARSEN J M. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease[J]. *Immunology*, 2017, 151(4): 363–374.
- [20] 陶鑫, 薛中峰, 覃骊兰. 基于网络药理学的过敏煎治疗过敏性哮喘分子机制研究[J]. *西部中医药*, 2022, 35(3): 27–32.
- [21] 段萌萌, 张葆青. 基于网络药理学和分子对接技术探讨过敏煎治疗儿童哮喘的作用机制[J]. *西部中医药*, 2024, 37(8): 73–81.

(收稿日期: 2024-07-09 编辑: 罗英姣)

- (上接第4页) 盤:『玄語』所収「混絜気体」論の解明[J]. 旭川医科大学紀要(一般教育), 1999, 20(3): 9–29.
- [17] 李威周. 三浦梅园的一气论及天命观[J]. *日本研究*, 1990(3): 70–73.
- [18] 葛强. 朱子学与日本近世儒学的一元论倾向[J]. *北京理工大学学报(社会科学版)*, 2018, 20(5): 160–165.
- [19] 邵沁, 宋欣阳. 明清中日医学交流对汉方医流派形成的影响[J]. *医学与哲学*, 2019, 40(1): 77–80.
- [20] 谢海金, 李良松. 日本儒医原益轩的养生观[J]. *中医导报*, 2022, 28(5): 7–12.
- [21] 张西艳. 《山海经》与日本江户文学[J]. *浙江学刊*, 2019(6): 177–182.
- [22] 于博雅. 《山海经》中医药学知识的内容与传播[J]. *中医文献杂志*, 2017, 35(6): 1–5.
- [23] 吉川澄美. 本居宣長の在京医学修業[J]. *日本医史学雑誌*, 2016, 62(4): 449–453.
- [24] 本居宣长. 本居宣长全集: 第十九卷[M]. 東京: 筑摩書房, 1974: 817.
- [25] 李时珍. 本草纲目: 点校本[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2512–2513.
- [26] 福田安典. 医学書のなかの「文学」[M]. 東京: 笠間書院, 2016: 245–264.

(收稿日期: 2024-03-05 编辑: 李海洋)