DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.08.008

基于Notch信号通路探讨金龙定喘合剂调节免疫失衡治疗哮喘的作用机制

赵姣[1],尹江涛[1],董思麟[1],张月[2],崔英海[1],关玉娟[1],丁晓欢[1]
(1.辽宁中医药大学附属第二医院,辽宁 沈阳 110034;2.辽宁中医药大学研究生院,辽宁 沈阳 110847)

摘要:目的 基于Notch信号通路探讨金龙定喘合剂调节支气管哮喘大鼠辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡的作用机制。方法 50只SD大鼠随机分为对照组、模型组、金龙定喘合剂组、Notch激动剂组及金龙定喘合剂+Notch激动剂组,每组10只。注射和吸入卵白蛋白(OVA)方式制备大鼠哮喘模型,各药物组大鼠灌胃/腹腔注射相应药物,1次/d,连续14 d。检测大鼠静息每分钟通气量(VE)、呼气峰流速(PEF),以评价肺功能;HE和Masson染色观察肺组织病理损伤与纤维化情况;检测支气管肺泡灌洗液(BALF)中总细胞计数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞,淋巴细胞数量;流式细胞仪测定外周血中Th17、Treg比例;ELISA测定BALF中白细胞介素(IL)-10、IL-17、转化生长因子-β(TGF-β)水平,Western blot检测肺组织中Notch1及发状分裂相关增强子1(Hes1)蛋白的表达。结果 金龙定喘合剂组大鼠肺功能显著改善,肺组织病理损伤与纤维化明显减轻;BALF中炎症细胞数量显著减少;Th17/Treg比值显著降低,IL-10、TGF-β水平显著升高,IL-17水平显著降低;Notch1与Hes1蛋白表达水平显著降低;而Notch激动剂Jagged1可部分逆转金龙定喘合剂对哮喘大鼠的上述治疗作用。结论 金龙定喘合剂能够改善支气管哮喘大鼠Th17/Treg平衡,抑制炎症反应,改善肺功能,其作用机制可能与抑制Notch信号通路有关。

关键词:金龙定喘合剂;支气管哮喘;Notch信号通路;Th17/Treg平衡;炎症反应
中图分类号:R289.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2026)08-0036-07

Exploring Mechanism of Jinlong Dingchuan Mixture(金龙定喘合剂) Regulating Immune Imbalance in Treating Asthma Based on Notch Signaling Pathway

ZHAO Jiao[1], YIN Jiangtao[1], DONG Siling[1], ZHANG Yue[2], CUI Yinghai[1], GUAN Yujuan[1], DING Xiaohuan[1]
(1. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, Liaoning, China;
2. Graduate School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

Abstract: *Objective* To explore the mechanism of Jinlong Dingchuan Mixture(金龙定喘合剂) in regulating the balance of helper T cell 17(Th17)/regulatory T cell(Treg) in the bronchial asthma mice based on Notch signaling pathway. *Methods* Fifty C57BL/6 mice were randomly divided into control group(control), model group(model), Jinlong Dingchuan Mixture group(JLDC), Notch agonist group(Jagged1) and Jinlong Dingchuan Mixture + Notch agonist group(JLDC + Jagged1)(n = 10). The asthma model was prepared by injection and inhalation of ovalbumin(OVA). The mice in each drug group were given the corresponding drug by gavage/intraperitoneally once a day for 14 consecutive days. Resting minute ventilation(VE) and peak expiratory flow rate(PEF) were measured to evaluate the lung function. HE and Masson staining methods were used to observe the pathological injury and fibrosis of lung tissue. The total cell count, eosinophils, neutrophils and lymphocytes were detected in bronchoalveolar lavage fluid(BALF). Flow cytometry was used to determine the proportion of helper T cells 17(Th17) and regulatory T cells(Treg) in peripheral blood. The levels of interleukin(IL)-10, IL-17 and transforming growth factor-β(TGF-β) in bronchoalveolar lavage fluid(BALF) were measured, and the expressions of Notch1 and Hes1 protein in lung tissue were

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC1707410);辽宁省中医药研究院数字化慢阻肺管理系统中西医综合评价及应用推广示范研究项目(CXZH04);辽宁中医药大学附属第二医院"育苗"项目(2023-LZYY-1-21,2023-LZYY-1-29,2023-LZYY-1-17)
作者简介:赵姣(1987-),女,辽宁葫芦岛人,副主任中医师,硕士,研究方向:中西医结合临床。
通讯作者:关玉娟(1978-),女(满族),辽宁丹东人,主任中医师,博士,研究方向:中医药治疗肺系疾病。E-mail:snowthaw@163.com。
丁晓欢(1982-),女,辽宁沈阳人,副主任中医师,博士,研究方向:中医肺病、中西医结合基础及临床。E-mail:13840185127@126.com。

detected. *Results* The lung function of JLDC group was significantly improved, and the pathological injury and fibrosis of the lung tissue were significantly alleviated. The number of inflammatory cells in BALF decreased significantly. Th17/Treg ratio was significantly decreased, the levels of IL-10 and TGF-β were significantly increased, and IL-17 levels were significantly decreased. The expression levels of Notch1 and Hes1 were significantly decreased. Notch agonist Jagged1 can partially reverse the above therapeutic effects of Jinlong Dingchuan Mixture on the asthmatic mice. *Conclusion* Jinlong Dingchuan Mixture can improve Th17/Treg balance, inhibit inflammatory response and improve lung function in the mice with tracheal asthma, and its mechanism may be related to inhibiting Notch signaling pathway.

Keywords: Jinlong Dingchuan Mixture(金龙定喘合剂); bronchial asthma; Notch signaling pathway; Th17/Treg balance; inflammatory response

支气管哮喘是一种以气道慢性炎症和气道高反应性为特征的复杂疾病,其发病机制涉及多种免疫细胞和炎症介质的相互作用[1]。在哮喘的免疫调节中,普遍认为典型哮喘是由辅助性T细胞2(Th2)细胞介导的过敏性气道炎症反应[2]。然而,10余年来随着研究的深入发现,辅助性T细胞1(Th1)/Th2失衡并不能完全很好地解释哮喘的免疫失衡机制,辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)免疫失衡在哮喘中的作用逐渐被认识到,已成为了研究者的热点[3-4]。Th17细胞主要分泌白细胞介素(IL)-17等炎症因子,促进炎症反应;而Treg细胞则通过分泌抗炎因子如IL-10和转化生长因子-β(TGF-β)来抑制免疫反应,维持免疫耐受[5-6]。在哮喘患者中,Th17/Treg的平衡往往被打破,导致炎症反应加剧,这被认为是支气管哮喘发病的核心环节[7]。近年来,Notch信号通路在哮喘中的免疫调节作用受到了广泛关注。Notch信号通路是一种细胞间通信机制,通过影响细胞的分化、增殖和凋亡等过程,在免疫系统的发育和功能中发挥着关键作用,并且Notch信号通路在支气管哮喘模型中是调节Th17/Treg平衡的重要通路,直接影响支气管哮喘的进展[8-9]。金龙定喘合剂为辽宁中医药大学附属第二医院协定方[10],主要用于治疗特发性肺纤维化、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等症,疗效确切[11-13],然而其是否能够通过抑制Notch信号通路调节Th17/Treg平衡改善支气管哮喘,尚未见报道。因此,本研究以支气管哮喘大鼠为模型,考察金龙定喘合剂对Th17/Treg平衡及Notch信号通路的影响,以期阐明其作用机制。

1 材料和方法

1.1 *动物、试剂与仪器* SD大鼠,雄性,体质量300~400 g,购于辽宁长生生物技术有限公司,动物许可证号SCXK(辽)2020-0001。金龙定喘合剂购于辽宁中医药大学附属第二医院药剂科;卵清蛋白(OVA)购于Sigma公司;HE、Masson染色试剂盒购于大连美仑生物科技有限公司;IL-10、IL-17、TGF-β ELISA试剂盒、瑞氏染色液购于北京索莱宝生物科技有限公司;FITC-CD4、PE-IL-17抗体购于Abcam公司;Notch1、发状分裂相关增强子1(Hes1)、β-actin抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗购于武汉三鹰生物技术有限公司。荧光倒置显微镜(日本奥林巴斯),流式细胞仪(美国BD);石蜡切片机(德国徕卡),多功能酶标仪(美国Thermo),凝胶成像仪(武汉塞维尔),垂直电泳仪、转膜仪(美国Bio-Rad)。本实验经辽宁中医药大学附属第二医院伦理委员会批准(实验伦理号:2023029)。

1.2 *支气管哮喘模型制备、分组及给药* 50只SD大鼠随机分为对照组、模型组、金龙定喘合剂组、Notch激动剂组及金龙定喘合剂+Notch激动剂组,每组10只。将100 μg OVA和1 mg氢氧化铝配制成混悬液,除空白组大鼠外,其余各组大鼠分别于实验第0、7、14天腹腔注射10% OVA致敏液0.2 mL致敏,从第21天开始,将大鼠置于雾化箱中,向其充入50 g/L的OVA雾化液进行激发,1次/d,每次30 min,持续2周。以大鼠呼吸急促、困难、烦躁不安、抓耳挠鼻、咳嗽等症状代表支气管哮喘模型构建成功[7]。金龙定喘合剂组及金龙定喘合剂+Notch激动剂组大鼠于造模成功后灌胃给予金龙定喘合剂(200 μL/10 g),1次/d,连续14 d;Notch激动剂组及金龙定喘合剂+Notch激动剂组大鼠同时腹腔注射Notch激动剂Jagged1(1 mg/kg),1次/d,连续14 d[8]。采用动物肺功能检测仪测定各组大鼠静息时每分钟通气量(VE)、呼气峰流速(PEF),以评价各组大鼠肺功能。随后每组取5只大鼠,麻醉,经气管注入PBS缓冲液2 mL,按摩胸部,注射器回抽,收集BALF,3000 r/min离心10 min,收集沉淀,行瑞氏染色,分析BALF中总细胞计数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞,淋巴细胞,单核细胞数量。上清液置于-20 ℃保存,用于ELISA检测。

1.3 *HE染色* 麻醉剩余大鼠,快速分离肺组织,左肺置于4%多聚甲醛中固定,制备石蜡切片。切片常规脱蜡、水化,苏木素染色液染色10~15 min,乙醇分化液分化1 min,自来水反蓝15 min。伊红染色液染色1 min,乙醇脱水,二甲苯透明2次,中性树胶封片,观察肺组织病理损伤变化。

1.4 *Masson染色* 肺组织石蜡切片常规脱蜡、水化后,Weigert铁苏木素染色液染色5~10 min,酸性乙醇分化液分化1 min,Masson蓝化液返蓝3~5 min,丽春红品红染色液染色5~10 min,苯胺蓝染色液染色1~2 min,乙醇脱水,二甲苯透明2次,中性树胶封片,置于显微镜下观察各组小鼠肺组织纤维化情况。

1.5 *Th17/Treg比值* 大鼠颈总动脉采血,向全血中加入红细胞裂解液,混匀,冰浴30 min后1000 r/min,离心5 min,PBS缓冲液洗涤细胞沉淀,调整细胞密度至1(10^6个/mL。向细胞悬液中依次加入FITC-CD4抗体(标记Treg细胞)、PE-IL-17抗体(标记Th17细胞),混匀,避光孵育1 h,1000 r/min,离心5 min,PBS缓冲液洗涤细胞沉淀,采用流式细胞仪测定Treg、

Th17 细胞比例，并计算出 Th17/Treg 的比值。

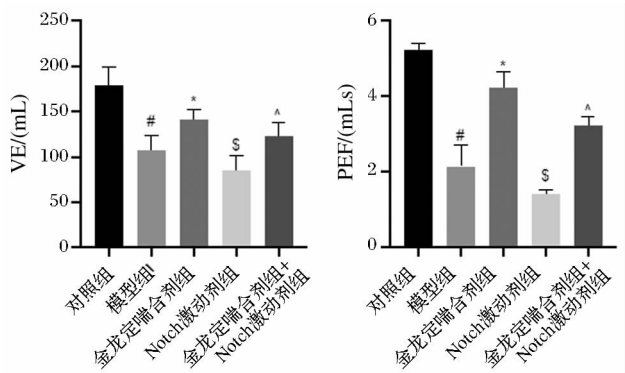
1.6 ELISA 利用 ELISA 试剂盒检测 BALF 中 IL－10、IL－17 及 TGF－β 的表达水平。实验步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.7 Western blot 取大鼠右肺组织，加入适量 RIPA 蛋白裂解液，提取总蛋白。加入 4（上样缓冲液，加热 100 ℃变性蛋白，每孔按 20 μg 蛋白进行 SDS－PAGE 凝胶电泳，条件为 80 V 10 min，120 V 30 min，随后进行湿法转膜，条件为 250 mA 60 min，TBST 洗膜 5 min，5% 脱脂奶粉封闭 1 h，加入 Notch1、Hes1 及 β－actin 抗体稀释液（1∶1000），4 ℃孵育过夜，加入 HRP 二抗稀释液（1∶1000），室温孵育 1 h，TBST 洗膜。超灵敏 ECL 显色液显色，置于凝胶成像系统中拍照，Image J 软件分析目的蛋白与内参蛋白条带的灰度值。

1.8 统计学分析 将符合正态分布的计量资料以 MeanSD 表示，采用 Graphpad Prism 9.0 软件进行统计，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD 法。若不符合正态分布，采用 Kruskal－Wallis 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 金龙定喘合剂改善支气管哮喘大鼠肺功能 结果如图 1 所示，与对照组相比，模型组大鼠 VE、PEF 显著降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；与模型组相比，金龙定喘合剂组大鼠 VE、PEF 显著升高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；与金龙定喘合剂组相比，Notch 激动剂组大鼠 VE、PEF 显著降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；与 Notch 激动剂组相比，金龙定喘合剂＋Notch 激动剂组大鼠 VE、PEF 显著升高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

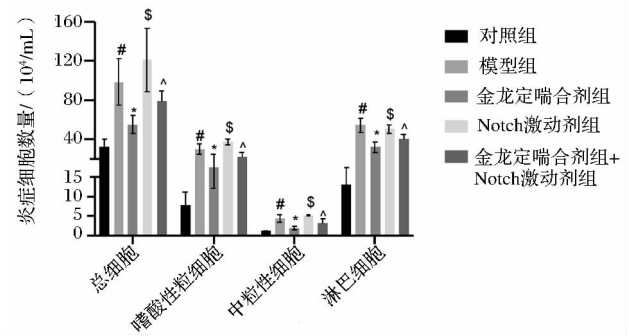


注：#与对照组比较，$P<0.05$；＊与模型组比较，$P<0.05$；$ 与金龙定喘合剂组比较，$P<0.05$；^与激动剂组比较，$P<0.05$。

图 1 金龙定喘合剂对支气管哮喘大鼠肺功能的影响

2.2 金龙定喘合剂减轻支气管哮喘大鼠肺组织损伤和纤维化 HE 染色结果如插页 X 图 2A 所示，对照组大鼠肺组织结构正常、完整，无炎性细胞浸润及增生现象，模型组大鼠肺组织可见大量炎症细胞浸润，出现杯状细胞增生、平滑肌体积增大现象；金龙定喘合剂组大鼠肺组织上述病理损伤有所减轻；Notch 激动剂组大鼠肺组织病理损伤较模型组加重，金龙定喘合剂＋Notch 激动剂组与 Notch 激动剂组相比，肺组织病理损伤减轻，炎症细胞浸润减少。Masson 染色结果如插页 X 图 2B 所示，对照组大鼠肺组织无明显蓝色胶原沉积，模型组大鼠肺组织可见大量蓝色胶原沉积，金龙定喘合剂组大鼠肺组织蓝色胶原沉积明显减少，Notch 激动剂组大鼠肺组织蓝色胶原沉积增多，而金龙定喘合剂＋Notch 激动剂组与 Notch 激动剂组相比，肺组织胶原沉积减少。

2.3 金龙定喘合剂降低支气管哮喘大鼠 BALF 中炎症细胞数量 结果如图 3 所示，与对照组相比，模型组大鼠 BALF 中总细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及淋巴细胞数量显著升高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；与模型组比较，金龙定喘合剂组总细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及淋巴细胞数量显著降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；Notch 激动剂组与金龙定喘合剂组相比，大鼠 BALF 中总炎症细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及淋巴细胞的数量显著升高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；与 Notch 激动剂组相比，金龙定喘合剂＋Notch 激动剂组大鼠 BALF 中总炎症细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及淋巴细胞的数量显著降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

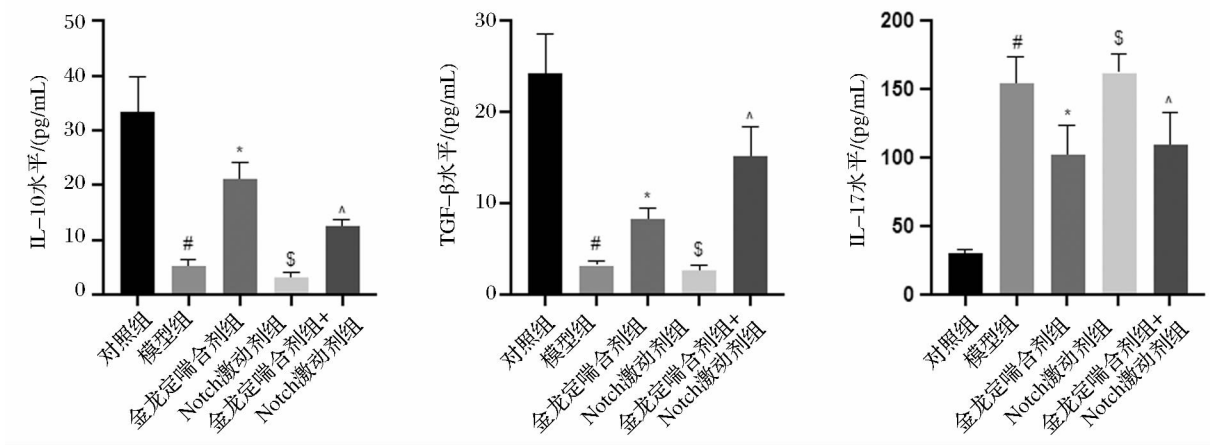


注：#与对照组比较，$P<0.05$；＊与模型组比较，$P<0.05$；$ 与金龙定喘合剂组比较，$P<0.05$；^与激动剂组比较，$P<0.05$。

图 3 金龙定喘合剂对支气管哮喘大鼠 BALF 中炎症细胞数量的影响

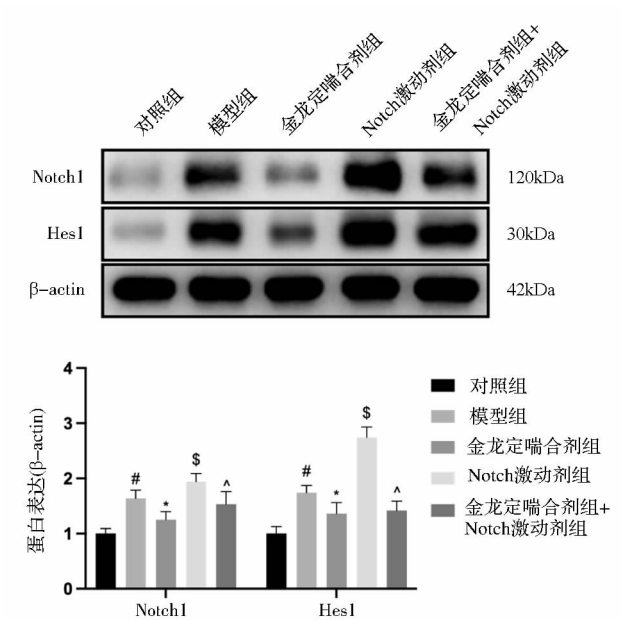
2.4 金龙定喘合剂降低支气管哮喘大鼠 Th17/Treg 比值 结果如插页 XI 图 4 所示，与对照组相比，模型组大鼠外周血中 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著升高、Treg 细胞比例显著降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；与模型组比较，金龙定喘合剂组大鼠外周血中 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著降低、Treg 细胞比例显著升高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；Notch 激动剂组与金龙定喘合剂组相比，大鼠外周血中 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著降低、Treg 细胞比例显著升高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；与 Notch 激动剂组相比，金龙定喘合剂＋Notch 激动剂组大鼠外周血中 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著升高、Treg 细胞比例显著降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

2.5 金龙定喘合剂减轻支气管哮喘大鼠炎症反应 结果如图 5 所示，与对照组相比，模型组大鼠 BALF 中 IL－10、TGF－β 水平显著降低，IL－17 水平显著升高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；与模型组比较，金龙定喘合剂组大鼠 BALF 中 IL－10、TGF－β 水平显著升高，IL－17 水平显著降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；Notch 激动剂组与金龙定喘合剂组相比，



注:#与对照组比较,$P<0.05$;*与模型组比较,$P<0.05$;$与金龙定喘合剂组比较,$P<0.05$;^与激动剂组比较,$P<0.05$。

图5 金龙定喘合剂对支气管哮喘大鼠炎症反应的影响



注:#与对照组比较,$P<0.05$;*与模型组比较,$P<0.05$;$与金龙定喘合剂组比较,$P<0.05$;^与激动剂组比较,$P<0.05$。

图6 金龙定喘合剂对肺组织Notch信号通路活性的影响

大鼠BALF中IL-10、TGF-β水平显著降低,IL-17水平显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);与Notch激动剂组相比,金龙定喘合剂+Notch激动剂组大鼠BALF中IL-10、TGF-β水平显著升高,IL-17水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 金龙定喘合剂抑制肺组织Notch信号通路活性 结果如图6所示,与对照组相比,模型组大鼠肺组织中Notch1与Hes1蛋白表达水平显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,金龙定喘合剂组大鼠肺组织中Notch1与Hes1蛋白表达水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);Notch激动剂组与金龙定喘合剂组相比,大鼠肺组织中Notch1与Hes1蛋白表达水平显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);与Notch激动剂组相比,金龙定喘合剂+Notch激动剂组大鼠肺组织中Notch1与Hes1蛋白表达水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

支气管哮喘是一种常见的慢性呼吸道疾病,其全球患病率呈现上升趋势,其临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状[14],同时伴有气道高反应性和可变的气流受限[15]。支气管哮喘的发病机制复杂,涉及多种因素。其中,免疫-炎症机制在哮喘的发病中起着核心作用[16]。支气管哮喘患者Th17/Treg免疫严重失衡[17],引发促炎因子IL-17等过量释放,抗炎因子IL-10、TGF-β等生成释放减少,导致免疫炎症级联反应,被认为是哮喘的主要发病机制之一[18]。因此逆转Th17/Treg免疫失衡对于抑制支气管哮喘进展至关重要。本研究旨在探讨金龙定喘合剂对支气管哮喘大鼠模型中Th17/Treg平衡的调节作用及其潜在机制。通过建立大鼠哮喘模型,评估金龙定喘合剂对支气管哮喘大鼠肺功能、肺组织病理损伤、炎症细胞浸润、Th17/Treg平衡以及Notch信号通路相关蛋白表达的影响。研究结果显示,金龙定喘合剂能够显著改善哮喘大鼠的肺功能。HE和Masson染色结果表明,金龙定喘合剂能够减轻肺组织的病理损伤和纤维化,这些结果证实了其对支气管哮喘大鼠肺组织的保护作用。金龙定喘合剂还能够显著减少BALF中各类炎症细胞数量,包括嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞。这表明金龙定喘合剂具有抗炎作用,能够减轻哮喘大鼠的气道炎症。此外,金龙定喘合剂显著降低了Th17/Treg比值,这表明其能够调节Th17和Treg细胞的平衡,从而抑制炎症反应。此外,金龙定喘合剂还显著提高Treg细胞释放的抗炎因子IL-10和TGF-β的水平,降低Th17细胞释放的促炎因子IL-17的水平,这进一步证实了金龙定喘合剂对Th17/Treg平衡的调节作用。

Notch信号通路是一条进化上高度保守的信号转导途径,对多种细胞的增殖、分化及凋亡等过程具有重要调节作用[19]。在免疫应答中,Notch信号通路通过影响T细胞的分化,对Treg和Th17的平衡发挥着关键作用[20]。Notch信号通路通过与T

细胞表面的 Notch 受体和相应配体结合而被激活，进而调控下游基因的表达[21]。在哮喘发生发展中，通过抑制 Notch 信号通路，可以调控 Th17/Treg 的平衡，促进 Treg 细胞的生成，同时抑制 Th17 细胞的分化[22-23]，并促进 Treg 细胞分泌抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF-β，抑制 Th17 细胞分泌促炎因子 IL-17，从而阻止肺部炎症的放大，延缓哮喘发作及进展[24-25]。我们的研究结果显示，金龙定喘合剂能够显著降低肺组织中 Notch1 和 Hes1 蛋白的表达，说明金龙定喘合剂对哮喘大鼠 Notch 信号通路具有调控作用，推测其可能通过抑制 Notch 信号通路来调节 Th17/Treg 平衡。为了进一步验证 Notch 信号通路在金龙定喘合剂作用中的重要性，我们给予大鼠 Notch 激动剂 Jagged1，以激活 Notch 信号通路。结果显示，Jagged1 单独应用可在一定程度上加重支气管哮喘大鼠的疾病症状，而金龙定喘合剂可部分逆转 Jagged1 的作用，这进一步证实了金龙定喘合剂可能是通过抑制 Notch 信号通路调节 Th17/Treg 平衡，发挥改善支气管哮喘的作用。综上所述，金龙定喘合剂可能通过抑制 Notch 信号通路，减轻气道炎症，调节 Th17/Treg 平衡，从而改善哮喘大鼠的肺功能和病理损伤。

参考文献

[1] 赵艳梅，闫萌，张振艳，等. 奥马珠单抗通过 miR-217/E2F3 轴介导 SMAD3 表达水平对大鼠支气管哮喘 ASMCs 增殖和迁移的影响及作用机制[J]. 中国老年学杂志，2025，45(1)：199-205.

[2] 宋秋玲，徐任利，周红术，等. IL-35 调控 STAT1 促进支气管哮喘 Th1/Th2 细胞免疫平衡[J]. 生物技术，2025，35(3)：390-394，376.

[3] ZHANG B B，ZENG M N，ZHANG Q 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] 于新鹤，黄燕，杨爽，等. 支气管哮喘与肠道菌群研究进展[J]. 医学信息，2024，37(2)：182-186.

[5] WORTH L，MICHEL S，GAERTNER V D，et al. Asthma- and IgE-associated polymorphisms affect expression of T_H17 genes[J]. Allergy，2018，73(6)：1342-1347.

[6] GUAN Y Y，MA Y M，TANG Y，et al. MiRNA-221-5p suppressed the Th17/Treg ratio in asthma *via* RORγt/Foxp3 by targeting SOCS1[J]. Allergy Asthma Clin Immunol，2021，17：123.

[7] HE Z，WU J R，ZENG X L，et al. Role of the Notch ligands Jagged1 and Delta4 in Th17/Treg immune imbalance in a mouse model of chronic asthma[J]. Exp Lung Res，2021，47(6)：289-299.

[8] 王安琪，潘乐芯，汪佳颖，等. 中药改善上皮细胞—间充质转化相关信号通路防治支气管哮喘的研究进展[J]. 中国中医药科技，2025，32(1)：196-198，F0003.

[9] 陈叶，李竹英. 中医药干预成人支气管哮喘的证据图谱分析[J]. 中国医院用药评价与分析，2024，24(12)：1434-1439.

[10] 石绍顺，于雪峰. 李丁蕾，等. 金龙定喘合剂对慢性阻塞性肺疾病(肺肾两虚型)患者肺功能和生活质量影响[J]. 吉林中医药，2013，28(9)：18-19.

[11] 崔英海，胡镜清，李丁蕾，等. 基于“痰瘀互结”理论论治慢性阻塞性肺疾病[J]. 世界中医药，2021，16(21)：3111-3115，3121.

[12] 张莹莹，乔世举. 金龙定喘合剂治疗特发性肺纤维化 30 例[J]. 中医临床研究，2015，7(32)：105-106.

[13] 石绍顺，于雪峰，李丁蕾，等. 金龙定喘合剂联合呼吸导引操治疗肺肾两虚型慢性阻塞性肺病稳定期随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志，2013，27(5)：17-19.

[14] 于洪鹏，魏小桐，郝亮，等. 基于网络药理学与分子对接探讨麻黄附子细辛汤治疗老年支气管哮喘作用机制[J]. 亚太传统医药，2025，21(1)：111-120.

[15] SAVIN I A，ZENKOVA M A，SEN'KOVA A V. Bronchial asthma，airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process[J]. Int J Mol Sci，2023，24(22)：16042.

[16] SONG J J，ZHANG H，TONG Y，et al. Molecular mechanism of interleukin-17A regulating airway epithelial cell ferroptosis based on allergic asthma airway inflammation[J]. Redox Biol，2023，68：102970.

[17] CHENG J，WANG S，LV S Q，et al. Resveratrol inhibits AhR/Notch axis and reverses Th17/Treg imbalance in purpura by activating Foxp3[J]. Toxicol Res，2023，12(3)：381-391.

[18] JIE X L，LUO Z R，YU J，et al. Pi-Pa-Run-Fei-Tang alleviates lung injury by modulating IL-6/JAK2/STAT3/IL-17 and PI3K/AKT/NF-κB signaling pathway and balancing Th17 and Treg in murine model of OVA-induced asthma[J]. J Ethnopharmacol，2023，317：116719.

[19] MA L，XUE H B，GAO T Q，et al. Notch1 signaling regulates the Th17/treg immune imbalance in patients with psoriasis vulgaris[J]. Mediat Inflamm，2018，2018：3069521.

[20] LI C C，SHENG A Q，JIA X X，et al. Th17/Treg dysregulation in allergic asthmatic children is associated with elevated Notch expression[J]. J Asthma，2018，55(1)：1-7.

[21] 陈雪，石亚琳，孙合圣，等. 基于 Notch 信号通路探讨柚皮素调节 Th17/Treg 平衡治疗哮喘的机制研究[J]. 中国免疫学杂志，2023，39(7)：1383-1389.

[22] 费园园，葛明坤，卞庆平. 基于 Notch 信号通路探讨牡荆素对哮喘模型小鼠的改善作用[J]. 中国药房，2024，35(15)：1849-1854.

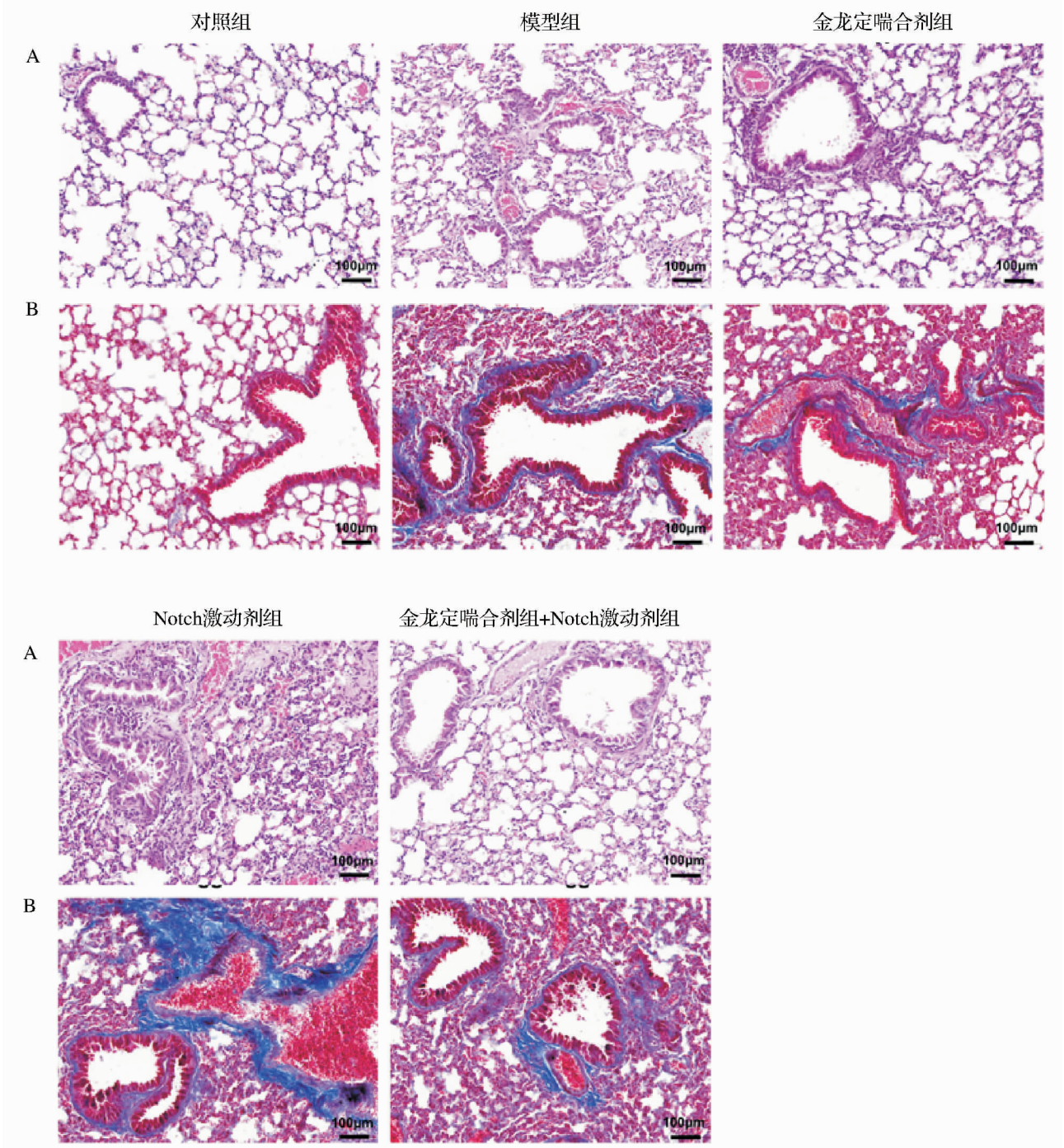
[23] 闫新宇，韩金帅. Notch 信号通路在呼吸道变态反应性疾病发生发展中的调控作用[J]. 中国临床医生杂志，2024，52(4)：383-385.

[24] ZHANG W X，NIE Y，CHONG L，et al. PI3K and Notch signal pathways coordinately regulate the activation and proliferation of T lymphocytes in asthma[J]. Life Sci，2013，92(17-19)：890-895.

[25] YAO Y E，ZHANG J H，CHEN X J，et al. Regulation of γδT17 cells by Mycobacterium vaccae through interference with Notch/Jagged1 signaling pathway[J]. Braz J Med Biol Res，2020，53(11)：e9551.

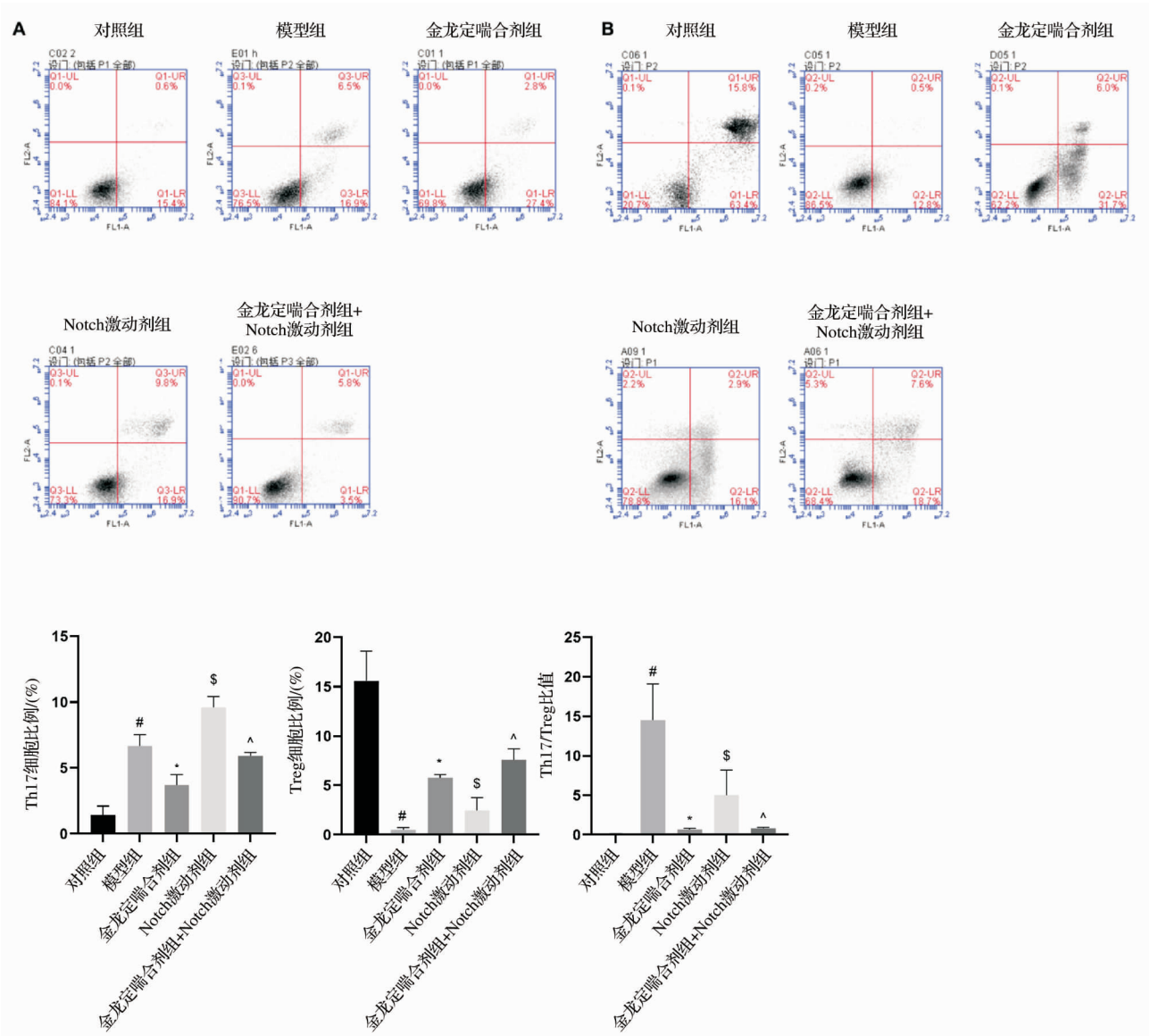
基于 Notch 信号通路探讨金龙定喘合剂调节免疫失衡治疗哮喘的作用机制

(正文见 36 – 40 页)



注:(A) HE 染色;(B) Masson 染色

图 2 金龙定喘合剂支气管哮喘大鼠肺组织损伤和纤维化的影响



注：#与对照组比较，$P<0.05$；＊与模型组比较，$P<0.05$；$与金龙定喘合剂组比较，$P<0.05$；^与激动剂组比较，$P<0.05$。A. Th17 细胞；B. Treg 细胞。

图 4 金龙定喘合剂对支气管哮喘大鼠 Th17/Treg 比值的影响