

支气管哮喘动物模型研究的文献分析与评价

任雪交¹, 黄巍¹, 邱菲菲², 陈晓晓¹, 肖湘³, 罗文婷³, 唐宋琪³

(1. 成都中医药大学, 成都 611137; 2. 成都岐黄博恩生物科技有限公司, 成都 611139; 3. 海南医学院, 海口 571199)

[摘要] 支气管哮喘是由多种炎性细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。为研究该病的发病机制、治疗及预后, 需建立可靠的动物模型。本文对哮喘动物模型建立方式进行汇集、评价, 从多角度、多方面对支气管哮喘动物模型研究进行全方位对比, 以期帮助研究者快速找到符合自己预期的造模方法。

[关键词] 支气管哮喘; 动物模型; 评价指标

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)01-0074-07

Progress in Animal Models for Bronchial Asthma

REN Xuejiao¹, HUANG Wei¹, QIU Feifei², CHEN Xiaoxiao¹, XIAO Xiang³, LUO Wenting³, TANG Songqi³

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Chengdu Qihuang Boen Biotechnology Co., Ltd., Chengdu 611139, China; 3. Hainan Medical University, Haikou 571199, China)

Correspondence to: TANG Songqi, E-mail: tangsongqi@hainmc.edu.cn

[ABSTRACT] Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways involving a variety of inflammatory cells and cellular components. To study the pathogenesis, treatment, and prognosis of this disease, a reliable animal model must be established. This article summarizes and evaluates the modeling methods for asthmatic animals and presents comprehensive comparison of the study of bronchial asthma animal models from different perspectives, hoping to provide a reference for researchers in the future.

[Key words] Bronchial asthma; Animal model; Evaluation indicator

支气管哮喘 (bronchial asthma) 简称哮喘, 是由多种炎性细胞 (如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞等) 和细胞组分参与的以气道慢性炎症为特征的异质性疾病, 该病在各个年龄段均可发病。根据廖小刚等^[1] 对中国成人哮喘患病率的 Meta 分析结果可以看出, 支气管哮喘高发于老年人群体^[2]。支气管哮喘以临床症状和体征、可变性气流受限的客观指标为主要诊断标准^[3]。

建立可靠的支气管哮喘动物模型是进一步探索不同形式支气管哮喘的发病机制与开发治疗药物的重要支撑。本文通过文献检索, 汇集各种支气管哮喘动物模型, 并对这些文献进行评价, 以供研究者选择合适的动物模型。本文不仅从动物模型的类型与选择上进行综述, 而且从多角度、多方面对支气管哮喘动物模型建立方法上进行全方位对比, 并辅以图表展示, 以期能让研究者快速找到符合自己预期的造模方法。

1 文献纳入及筛选

以“动物模型”、“支气管哮喘”为中文主题词检索中国知网 (CNKI)、万方医学网、维普期刊全文数据库, 并以“animal model”、“bronchial asthma”为英文主题词检索 PubMed、SCI 数据库; 各主题词之间均采用“and”运算法则, 时间范围 1999 年 1 月至 2021 年 2 月。共检索到文献 4 323 篇, 其中中文文献 2 383 篇, 英文文献 1 940 篇。

文献纳入标准: (1) 支气管哮喘动物模型建立的研究; (2) 采用支气管哮喘动物模型进行的实验研究。排除标准: (1) 内容不相关或关系不密切的研究; (2) 文章数据不完整或缺失; (3) 资料无法提取的文章。

对收集的文献进行整理分类, 剔除重复文献, 阅读摘要并精读全文。根据文献纳入及排除标准, 最终筛选到质量较高的相关文献 74 篇^[6-79], 其中中文文献

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81860840)

[作者简介] 任雪交 (1996—), 女, 硕士研究生, 专业方向为中药药理。E-mail: carrie@stu.cdutcm.edu.cn

[通信作者] 唐宋琪 (1981—), 男, 教授, 主要从事于中医药防治变态反应性疾病的临床与实验研究。E-mail: tangsongqi@hainmc.edu.cn

53篇, 英文文献21篇。本文即重点分析这74篇文献, 综述支气管哮喘动物模型的建立方法。

2 支气管哮喘动物模型

支气管哮喘动物模型一般可分为慢性支气管哮喘模型与急性支气管哮喘模型。因支气管哮喘发病机制较复杂, 但多会导致中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎症相关细胞水平升高, 所以也可将上述炎性细胞作为主要检测指标, 建立中性粒细胞哮喘模型、嗜酸性粒细胞哮喘模型等各种模型。表1列出了不同支气管哮喘模型的建立方法及其使用动物。图1是纳入文献中所有支气管哮喘模型的造模方法汇总。

2.1 小鼠

小鼠具有遗传背景明确、品系多、生物学抗体多等特点, 且小鼠支气管哮喘的发病机制中以IgE为主要抗体, 与人体相似。但小鼠的气道平滑肌细胞不健全, 对组胺应答较弱^[4]。雌性小鼠气道炎症细胞浸润的程度比雄性小鼠严重, 且其支气管肺泡灌洗液中炎性细胞数也较雄性多^[5], 因此常选择雌性小鼠建模。在本次纳入研究的74篇文献中, 共有36篇文献采用小鼠造模, 且常选用BALB/c小鼠。BALB/c小鼠应用率达到72.2%, 显著高于C57BL/6小鼠(25%)与昆明系小鼠(2.8%)。

2.2 大鼠

大鼠同样具有遗传背景明确、生物学抗体多的优点, 且同样以IgE为介导超敏反应的主要抗体。但大鼠多次接触过敏原, 可能会存在脱敏现象, 对组胺应答也较弱^[4]。本次纳入的文献中, 大鼠的应用略低于小鼠, 共有25篇文献选用大鼠造模。其中SD大鼠的应用率为60%, 显著高于Wistar大鼠(32%)、棕色挪威鼠(BN大鼠)(8%)。

2.3 豚鼠

豚鼠是最早使用的支气管哮喘模型动物, 其气道解剖结构和对炎性介质的反应与人相似, 广泛应用于迟发型、速发型哮喘。但豚鼠的生物学抗体少, 且豚鼠哮喘以IgG为主要抗体, 与人体过敏性哮喘的机制不符^[4]。因此, 豚鼠作为哮喘模型动物的应用率低于小鼠与大鼠, 在本次文献研究中, 仅有7篇文献选择豚鼠造模。

2.4 其他

不常用的动物有兔、马、羊、猫、犬和非人灵长类等动物, 这些动物模型与人类哮喘发病模式更接近, 但研究者们较少选用大型动物造模。

3 动物模型的选择与综合评价

理想的动物模型应该要结合研究者的目的, 达到研究者预期的效果, 所研究疾病在动物模型上的病理表现须与人类的临床病理相匹配, 同时考虑造模周期、成功率、经济效应等因素。本文从动物模型与人体疾病的相似程度、造模难度、风险评估、经济性等几个方面对支气管哮喘动物模型的建立方法进行综合性评价, 以供研究者们以更为直观的方式选择合适的动物模型。

3.1 动物模型与人体疾病的相似程度

3.1.1 病因

支气管哮喘是一种反复发作的变应性疾病。诱发支气管哮喘的病因有多种, 接触变应原、长期服用 β_2 受体阻断剂或非甾体消炎药物、上呼吸道感染、长期处于不良环境下均可能诱发哮喘。其中常见的变应原可分为三类: (1) 吸入性变应原, 如屋尘、尘螨、花粉、蟑螂、动物皮毛等; (2) 易过敏性食物, 如牛奶、鸡蛋、鱼虾、香料等; (3) 病原体及毒素, 如曲霉菌、枝孢菌、链格孢菌等^[80]。对于动物模型的开发, 采用与易感哮喘人群相同的致敏原, 是构建理想的支气管哮喘动物模型的前提。

对纳入的文献进行回顾性评价可以看出, 变应原提取物致敏依旧是动物模型开发的主体。构建支气管哮喘动物模型常用的抗原: 卵清蛋白、屋尘螨提取物、粉尘螨提取物、葎草花粉粗浸液、豚草、美洲大蠊粗浸液、德国小蠊粗浸液、呼吸道合胞病毒、孢子悬液、烟曲霉提取物、内毒素等。见图1。

其中, 以卵清蛋白应用最为广泛。卵清蛋白是蛋清中主要的蛋白质之一, 它会诱发强烈的过敏性支气管炎, 可用于构建慢性、急性及其他特异性哮喘模型, 常与佐剂(通常是氢氧化铝)联合使用。佐剂吸附卵清蛋白抗原后, 可增加抗原表面积, 使抗原易于被巨噬细胞吞噬。Shilovskiy等^[63]认为, 卵清蛋白与佐剂的联合使用不利于再现慢性哮喘模型中的一个主要特征即气道重塑, 并且他们采用无佐剂的卵清蛋白成功构建了慢性哮喘模型。但也有文献报告, 卵清蛋白与佐剂联合也可以成功构建具有气道重塑特征的慢性哮喘动物模型^[18]。而佐剂与支气管哮喘的发生和临床发展均无关, 且对实验动物具有刺激性, 因此采用无佐剂卵清蛋白作为过敏原依旧是更好的选择。

其次以屋尘螨、粉尘螨、花粉等吸入性变应原应用较多, 它们与过敏性哮喘的临床发生、发展相关性更大。特别是屋尘螨, 它是世界范围内室内过敏原的

表1 不同支气管哮喘模型的建立方法及使用动物

Table 1 Modeling methods for different types of bronchial asthma animal models

支气管哮喘模型	造模方法	动物
急性支气管哮喘模型	卵清蛋白致敏及激发	BALB/c小鼠 ^[6-18] ; 昆明系小鼠 ^[19] ; SD大鼠 ^[20-26] ; BN大鼠 ^[27] ; Wistar大鼠 ^[28-32] ; 豚鼠 ^[33-35] ; Hartley系白化豚鼠 ^[36] ; Dunkin-Hartley豚鼠 ^[37]
	卵清蛋白、内毒素致敏, 卵清蛋白激发	BALB/c小鼠 ^[38]
	卵清蛋白致敏, 卵清蛋白、内毒素激发	BALB/c小鼠 ^[39]
	烟熏、卵清蛋白致敏, 卵清蛋白激发	豚鼠 ^[40]
	美洲大蠊粗浸液致敏及激发	BALB/c小鼠 ^[41]
	德国小蠊粗浸液致敏及激发	BALB/c小鼠 ^[42]
	卵清蛋白致敏, 呼吸道合胞病毒、卵清蛋白激发	BALB/c小鼠 ^[43]
	呼吸道合胞病毒致敏及激发	BALB/c小鼠 ^[44]
	孢子悬液致敏及激发	C57BL/6小鼠 ^[45]
	葎草花粉粗浸液致敏及激发	BALB/c小鼠 ^[46]
	屋尘螨致敏及激发	BALB/c小鼠 ^[47] ; C57BL/6小鼠 ^[48] ; BN大鼠 ^[49]
	粉尘螨致敏及激发	C57BL/6小鼠 ^[50-51]
	烟曲霉提取物溶液致敏及激发	C57BL/6小鼠 ^[52]
	蟑螂过敏原提取物致敏及激发	C57BL/6小鼠 ^[53-54]
	卵清蛋白、百日咳杆菌致敏, 卵清蛋白激发	SD大鼠 ^[55-59] ; Wistar大鼠 ^[60]
慢性支气管哮喘模型	卵清蛋白致敏及激发	BALB/c小鼠 ^[61-63] ; Wistar大鼠 ^[64-65] ; SD大鼠 ^[66-67]
	屋尘螨致敏及激发	BALB/c小鼠 ^[68] ; 雌性美利奴羊羔 ^[69] ; 新西兰白兔 ^[70]
	豚草致敏及激发	比格犬 ^[71]
	百慕大草致敏及激发	猫 ^[72]
	屋尘螨加粉尘螨提取物致敏及激发	食蟹猴 ^[73]
中性粒细胞性哮喘模型	卵清蛋白致敏与激发	C57BL/6小鼠 ^[74-75]
过敏性鼻炎-哮喘模型	卵清蛋白致敏与激发	豚鼠 ^[76]
哮喘气道重塑动物模型	呼吸道合胞病毒、卵清蛋白致敏, 卵清蛋白激发	SD大鼠 ^[77]
高湿哮喘动物模型	利用环境变化并辅以OVA致敏	BALB/c小鼠 ^[78]
自发性哮喘模型	潜在的过敏诱因是干草和稻草中的有机和无机物质	马 ^[79]

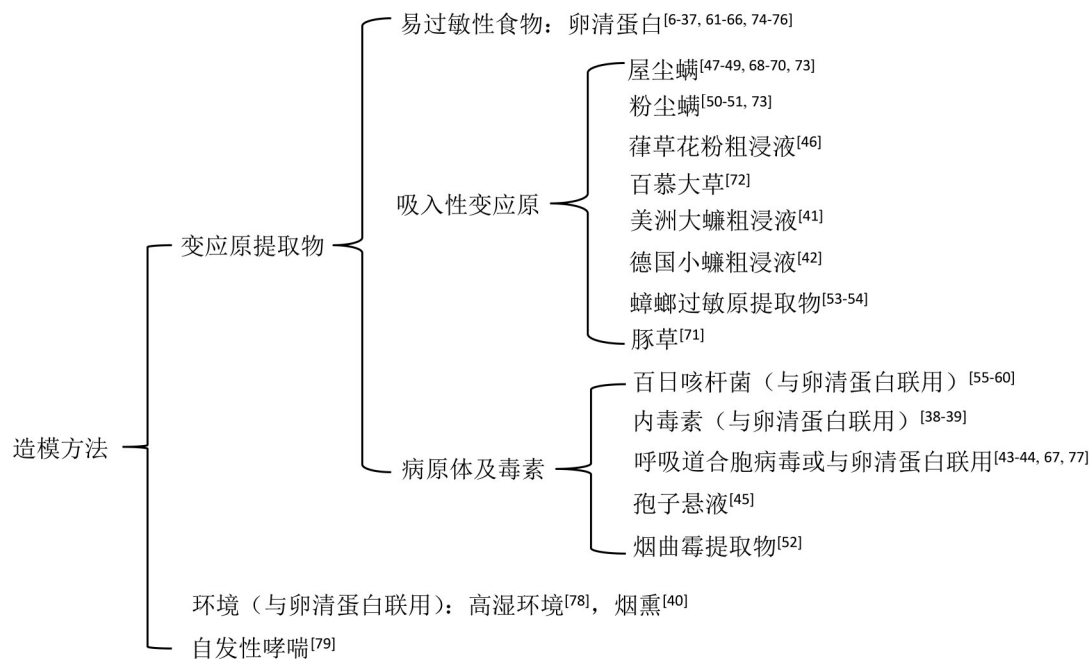


图1 纳入文献的造模方法汇总

Figure 1 Summary of modeling methods included in the literature

主要来源。采用屋尘螨提取物诱导的哮喘小鼠动物模型,其发展与人类哮喘的自然发生与发展过程非常接近。李鸿佳^[68]以每日25 μg/只屋尘螨溶液鼻内滴注BALB/c小鼠,每周连续5 d,连续5周,成功构建了慢性支气管哮喘动物模型。Debeuf等^[47]采用声带沉积屋尘螨溶液的方式致敏BALB/c小鼠,并以鼻内滴注的方式激发,建立了急性支气管哮喘动物模型。

近年来,以吸入性变应原、病原体及毒素、环境变化致敏模型动物的方式建立哮喘动物模型的研究逐渐多了起来,增加了哮喘动物模型的全面性。周欣芸等^[78]将BALB/c小鼠置于相对湿度为(90±5)%的高湿环境与正常环境下,以无卵蛋白饲料交替饲养12 h,并通过卵清蛋白致敏和激发,即成功建立了高湿哮喘模型,该模型对研究高湿环境诱发或加剧哮喘的机制具有重要价值。总之,对于动物模型致敏方式,研究者应基于所研究内容做出合适的选择。

3.1.2 病理或指标

支气管哮喘的临床表现为:反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状;常在夜间及凌晨发作或加重,同时伴有可变的基础气流受限和气道高反应性;随着病程的延长可导致气道结构的改变,即气道重塑^[3]。

对于支气管哮喘动物模型的评价指标应有如下几个方面。(1)一般状态观察:记录实验动物的一般状态,确定实验动物是否产生支气管哮喘症状。(2)肺组织病理学检测:观察肺组织是否存在气道大量炎性细胞浸润、肺泡间隔增厚、支气管痉挛等病理表现。(3)肺功能检测:包括气道高反应、气道重塑。(4)炎性细胞水平或相关因子测定。

对上述文献进行回顾性评价时发现,共有43篇文献^[6-9,11-14,16-20,27-29,33-35,37-38,40-43,45-50,52-54,58,61,63,69-73,75]缺少实验动物的一般状态观察记录;12篇文献^[7,9,11,20,23,29,35,37,40,67,71,79]缺少肺组织病理学检测,其中自发性哮喘模型^[79]虽无肺组织病理学检测,但其体征、哮喘症状与病理反应均更接近临床;40篇文献^[6,10,13,15,21-26,28-32,34-35,42,44,46-57,60-62,64-65,67,69,76,78]缺少肺功能检测(监测模型动物气道高反应症状);8篇文献缺少炎性细胞水平或相关因子测定^[18,20-21,28,32,36,49,66];仅有5篇文献对以上指标均进行了记录及检测^[39,59,68,74,77]。表2列出了这5篇文献中所采用的造模方法、评价指标等具体信息。

3.2 支气管哮喘动物模型的造模难度

本文以病种为类别对上述标明病种的文献的造模时间进行分类评价,而未标明病种的文献统一评价。

急性支气管哮喘动物模型:DAUBEUF等^[9]用8 d时间即成功构建了急性哮喘模型,以该方法造模可极大减少造模时间,降低造模难度,并提高经济效益。

慢性支气管哮喘动物模型:慢性哮喘造模时间普遍偏长,最短为一个月左右^[18,74-75],时间长的可达2~3个月^[61-62,64-66]。考虑到慢性支气管哮喘的治愈周期长,病情容易反复,因此采用更长的造模时间可能更符合支气管哮喘的临床疾病发展。

支气管哮喘动物模型(未标明病种):小鼠、大鼠、豚鼠等小型模型动物的常规哮喘动物模型的建立时间为半个月到一个月。而兔、羊、猫、犬、猴等大型模型动物的造模时间明显长于小型模型动物,VAN等^[73]以食蟹猴构建支气管哮喘模型需6~8个月的造模时间;NORRIS^[72]等以猫为模型动物构建支气管哮喘模型需1年以上的造模时间。因此选用大型动物造模的难度明显高于小型动物。

此外,纳入的文献中,只有2篇文献^[66-67]报告了存在过敏致死的现象。

3.3 经济性

小鼠是实验动物中品种和品系最多的动物,也是最常用的支气管哮喘模型动物。而大鼠价格低廉、对外在环境适应性强、抗病性高,同样也常被应用于哮喘动物模型的造模。豚鼠是最早使用的支气管哮喘模型动物,造模选用的豚鼠对品系一般无特殊要求。这3种小型动物都具有经济适用性高的特点,是被广泛使用的模型动物。

兔、羊、猫、犬、马、猴等大型动物,具有与人类哮喘发病模式更接近的特点,但经济适用性比小鼠、大鼠、豚鼠低。其中自发性哮喘的马以静息呼吸频率、腹部呼吸、肺听诊及呼吸道中性粒细胞水平、动脉血气水平、哮喘临床特征等为模型评价指标^[79]。因为不用对哮喘马匹进行处死即可对模型进行评价,这明显提高了该模型的经济适用性,但自发性哮喘马的价格还是较普通哮喘模型动物高。

另外,与尘螨、蟑螂、花粉等吸入性变应原提取物相比,卵清蛋白具有更高的经济性,这也是其能被广泛使用的重要原因。

综上所述,回顾所有纳入评价的文献,只有5篇文献^[39,59,68,74,77]对所造动物模型进行了全面的指标评价(表2)。其中有3篇文献^[39,59,74]采用了Al(OH)₃或弗氏完全佐剂吸附卵清蛋白抗原;而从病因的角度来看,佐剂与支气管哮喘的发生和发展均无关,因此其模型与人体疾病的相似程度低于无佐剂模型^[68,77]。

表2 记录及检测了全部4个评价指标的文献所采用的造模方法

Table 2 Modeling methods used in the literature that involve the recording and testing of four evaluation indicators

模型	造模方法	具体操作	动物及采样	评价指标	与人体疾病的相似程度	操作难度	经济性
急性支气管哮喘模型 ^[39]	卵清蛋白致敏, 卵清蛋白+内毒素激发	致敏液: 以 Al(OH) ₃ 为佐剂的卵清蛋白混悬液, 背部皮下、腹腔注射致敏; 激发液: 卵清蛋白雾化吸入, 内毒素鼻腔滴入激发	BALB/c 小鼠: BALF、肺组织	行为学观察、BALF 细胞分类计数、肺组织病理学检测、气道反应性测定	+	+	++
急性支气管哮喘模型 ^[59]	卵清蛋白+百日咳杆菌致敏, 卵清蛋白激发	致敏液: 含卵清蛋白、氢氧化铝凝胶及灭活百日咳杆菌疫苗的混合液, 五点式注射致敏(双后足趾、双侧腹股沟皮下及腹腔); 激发液: 1% 卵清蛋白溶液, 雾化吸入激发	SD 大鼠: 肺组织、肺动脉、BALF	大鼠一般形态学观察、肺组织病理学检测、肺功能检测、BALF 中 EOS 细胞计数、血清对氧自由基的清除能力观察	+	++	+
慢性支气管哮喘模型 ^[68]	屋尘螨致敏和激发	每日给予鼻内滴入屋尘螨提取液 25 μg/只, 每周连续 5 d, 续 5 周。	BALB/c 小鼠: BALF、肺组织	哮喘小鼠症状及体征变化、气道反应性测定、BALF 中细胞分类及计数、BALF 中炎性介质的表达水平测定、肺组织病理学检测	++	-	-
中性粒细胞性哮喘模型 ^[74]	卵清蛋白+CFA致敏, 卵清蛋白激发	第 1 天致敏, 第 22、23 天激发。 致敏液: 0.1 mL 由 75 μL CFA(弗氏完全佐剂)+25 μL PBS+20 μg 卵清蛋白(V 级)组成的乳化液; 激发液: 将小鼠暴露在含 0.1% 的卵清蛋白(Ⅲ级)的 PBS 气溶胶中激发至出现类似哮喘症状	C57BL/6 小鼠: 眼球取血、BALF、肺组织	小鼠一般状态学观察、肺功能测定、肺组织病理学检测、BALF 中 IL-17 的表达水平检测、BALF 总细胞及分类计数、外周血细胞分类计数、外周血中性粒细胞凋亡及迁移率检测	+	-	-
哮喘气道重塑动物模型 ^[77]	呼吸道合胞病毒+卵清蛋白致敏, 卵清蛋白激发	致敏液: 呼吸道合胞病毒、卵清蛋白溶液, 鼻内滴注呼吸道合胞病毒, 并于背部、双下肢外侧皮下注射卵清蛋白致敏; 激发液: 1% 卵清蛋白, 雾化吸入激发	SD 大鼠: 肺叶、BALF	大鼠一般状态观察、气道反应性测定、肺泡灌洗液细胞计数和分类、肺组织病理学检测	++	-	-

注: BALF 指支气管肺泡灌洗液; EOS 指嗜酸性粒细胞。“++”程度比“+”高。“操作难度”与“经济性”只进行了同类模型间的比较。

[作者贡献]

任雪交: 讨论并确定文章框架, 查找及筛选文献, 初稿撰写及修改;
陈晓晓、肖湘、罗文婷: 讨论并确定文章框架, 查找与筛选文献, 参与文稿修订;
黄巍、邱菲菲、唐宋琪: 共同讨论并确定文章框架, 审核初稿并给出修改意见。

[利益声明] 所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] 廖小刚, 朱爱勇, 王欣国, 等. 中国成人哮喘患病率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(10):1164-1172.
[2] 彭平. 支气管哮喘的发病机制及用药治疗该病的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(10):34-35.
[3] 无, 周新, 沈华浩, 等. 支气管哮喘防治指南(2020 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12):1023-1048.

[4] 乔永康, 杨光涛, 毛彩霞, 等. 职业相关哮喘及其哮喘动物模型[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(4): 7-11. DOI:10.3969/j.issn.1673-548X.2008.04.004.
[5] HAYASHI T, ADACHI Y, HASEGAWA K, et al. Less sensitivity for late airway inflammation in males than females in BALB/c mice[J]. Scand J Immunol, 2003, 57(6):562-567. DOI:10.1046/j.1365-3083.2003.01269.x.
[6] 邓学泉, 姚银, 郭洁波, 等. Balb/c 与 DO_{11.10} 小鼠哮喘模型的建立[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(49):7914-7919. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.49.008.
[7] DAUBEUF F, FROSSARD N. Acute asthma models to ovalbumin in the mouse[J]. Curr Protoc Mouse Biol, 2013, 3(1): 31-37. DOI:10.1002/9780470942390.mo120202.
[8] 魏红玲, 邢燕, 周薇, 等. 卵清蛋白诱导宫内发育迟缓小鼠发生支气管哮喘动物模型的建立[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(12): 1223-1228. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2019.12.014.
[9] DAUBEUF F, FROSSARD N. Eosinophils and the ovalbumin

- mouse model of asthma[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1178:283-293. DOI:10.1007/978-1-4939-1016-8_24.
- [10] 丁召磊, 谭薇, 刘静静. 哮喘动物模型气道中白细胞介素6的动态变化及其意义[J]. *潍坊医学院学报*, 2014, 36(2):123-125. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3101.2014.02.015.
- [11] 李鹏飞. 炎症因子对哮喘合并焦虑小鼠大脑中神经肽S变化的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [12] 吴小凯. 化合物CT133对过敏性哮喘的药效学研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [13] 张妍迪. 芪味理肺汤对大鼠支气管哮喘模型NF- κ B、I κ B α 及细胞因子分泌的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [14] LOU L L, TIAN M Y, CHANG J X, et al. MiRNA-192-5p attenuates airway remodeling and autophagy in asthma by targeting MMP-16 and ATG7[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122:109692. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109692.
- [15] JIAO J Y, WU J M, WANG J L, et al. Ma Huang Tang ameliorates bronchial asthma symptoms through the TLR9 pathway[J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 580-593. DOI: 10.1080/13880209.2018.1517184.
- [16] DENG L J, MA P, WU Y, et al. High and low temperatures aggravate airway inflammation of asthma: evidence in a mouse model[J]. *Environ Pollut*, 2020, 256:113433. DOI:10.1016/j.envpol.2019.113433.
- [17] KIM B G, PARK M K, LEE P H, et al. Effects of nanoparticles on neuroinflammation in a mouse model of asthma[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 271: 103292. DOI: 10.1016/j.resp.2019.103292.
- [18] 苗青, 王燕, 任亦欣, 等. AG490拮抗STAT3信号通路对慢性哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14(3):190-196. DOI:10.3969/j.issn.1673-8705.2020.03.003.
- [19] 张峰, 穆在荷, 王烨, 等. 归脾汤对支气管哮喘的抑制作用研究[J]. *河北中医学报*, 2016, 31(2): 42-44, 48. DOI: 10.16370/j.cnki.13-1214/r.2016.02.016.
- [20] 崔龙苹, 杨永清, 陈汉平, 等. 过敏性哮喘大鼠模型的制备[J]. *上海实验动物科学*, 2000, 20(2):69-71.
- [21] 韩超, 杨柳, 张秋玲, 等. 黄芩苷对哮喘大鼠 p38 MAPK 信号通路影响初探[J]. *广州医药*, 2016, 47(4):5-9. DOI:10.3969/j.issn.1000-8535.2016.04.002.
- [22] 韩超, 杨柳, 张秋玲, 等. 黄芩苷对哮喘大鼠气道重塑作用的实验研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(7):749-754.
- [23] 邹爱玲, 柳新, 于文潇. 润肺膏对哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液中TNF- α 、IFN- γ 含量的影响[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(16):2975-2976. DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2017.16.004.
- [24] 孙哲. 芍药甘草汤干预哮喘急性发作的代谢组学研究[D]. 西安: 西北大学, 2015.
- [25] 萨百汗. 穿心莲内酯类化合物抗大鼠过敏性哮喘作用研究[D]. 开封: 河南大学, 2014.
- [26] 陈春辉. 咳嗽宁对哮喘大鼠肺组织趋化素因子1表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [27] SALMON M, WALSH D A, HUANG T J, et al. Involvement of cysteinyl leukotrienes in airway smooth muscle cell DNA synthesis after repeated allergen exposure in sensitized Brown Norway rats[J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 127(5):1151-1158. DOI:10.1038/sj.bjp.0702669.
- [28] 马璇雯. 穴位注射联合中药贴敷对支气管哮喘大鼠的作用机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [29] LAXMI V, GUPTA R, BHATTACHARYA S K, et al. Inhibitory effects of sildenafil and tadalafil on inflammation, oxidative stress and nitrosative stress in animal model of bronchial asthma[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(3): 517-521. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.02.008.
- [30] 徐升, 董艳, 杨昆, 等. 三子养亲汤对支气管哮喘模型大鼠保护作用及对CysLTs炎症通路的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(1):40-43.
- [31] 刘莹, 朱洪达, 郑小伟. 肾气虚哮喘大鼠模型建立的探索[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(10):2365-2367. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2015.10.018.
- [32] 王一轩. 平喘I号对急发期哮喘大鼠肺组织ERK的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [33] 李海银, 朱黎明, 戴爱国, 等. 豚鼠中性粒细胞性哮喘模型的建立[J]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2012, 6(4):245-249. DOI:10.3969/j.issn.1674-3911.2012.04.004.
- [34] 梁成结, 陈江华, 刘金保, 等. 建立豚鼠哮喘模型的一种新方法[J]. *热带医学杂志*, 2005, 5(3): 291-292, 296. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2005.03.011.
- [35] 仕丽, 李晓红, 王檀, 等. 定喘止哮颗粒对支气管哮喘动物模型血清IFN- γ 、IL-4、IL-5的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(12): 3394-3395. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2014.12.084.
- [36] 李宁. 白芥子涂法穴位贴敷对哮喘豚鼠气道高敏感性的作用及机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
- [37] NEAMATI A, BOSKABADY M H, AFSHARI J T, et al. The effect of natural adjuvants on tracheal responsiveness and cell count in lung lavage of sensitized Guinea pigs[J]. *Respirology*, 2009, 14(6):877-884. DOI:10.1111/j.1440-1843.2009.01566.x.
- [38] 赵燕, 冉雪梅, 黄毅, 等. 构建以Th17应答为主致气道中性粒细胞增高的小鼠哮喘模型[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(13):1376-1378. DOI:10.16016/j.1000-5404.2013.13.007.
- [39] 顾鹏程, 许惠琴, 范欣生, 等. 内毒素诱导致敏小鼠建立支气管哮喘动物模型的实验研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(1):56-59. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.01.020.
- [40] 高明, 张忠德, 李际强, 等. 豚鼠咳嗽变异性哮喘模型的建立[J]. *广东医学*, 2016, 37(9): 1290-1292. DOI: 10.13820/j.cnki.gdxy.20160503.007.
- [41] 许卓谦, 刘志刚, 于琨瑛, 等. 蟑螂变应原诱导小鼠肺部变应性炎症动物模型的研究[J]. *免疫学杂志*, 2006, 22(5):491-495. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8861.2006.05.006.
- [42] 许卓谦, 刘志刚, 喻海琼, 等. 重组Bla g2变应原诱导小鼠变应性反应气道炎症动物模型的建立[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2006, 26(5):446-451. DOI:10.3760/j.issn: 0254-5101.2006.05.017.
- [43] 童黄锦, 范欣生, 许惠琴, 等. 一种病毒性哮喘模型制作方法的建立及评价[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2008, 29(3):349-352.
- [44] 刘丽娜, 杨季国, 程东庆. 呼吸道合胞病毒诱发的哮喘小鼠模型的建立[J]. *浙江中医药大学学报*, 2007, 31(2):154-155, 157. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2007.02.006.
- [45] 徐周, 蒋蓉芳, 宋伟民. 互隔交链孢霉诱导小鼠气道变应性炎症动物模型的构建[J]. *卫生研究*, 2009, 38(2):129-132. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2009.02.001.
- [46] 李雅莉, 张明, 卢家美, 等. 律草花粉致敏的小鼠肺部变应性炎症模型的建立[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2010, 31(5):562-565.
- [47] DEBEUF N, HASPELAGH E, VAN HELDEN M, et al. Mouse models of asthma[J]. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2016, 6(2):169-184. DOI:10.1002/cpmo.4.
- [48] CLARKE A H, THOMAS W R, ROLLAND J M, et al. Murine allergic respiratory responses to the major house dust mite

- allergen Der p 1[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999, 120(2):126-134. DOI:10.1159/000024230.
- [49] MOLDOBAEVA A, JENKINS J, ZHONG Q, et al. Lymphangiogenesis in rat asthma model[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(1):73-84. DOI:10.1007/s10456-016-9529-2.
- [50] 陈华夏, 高金明, 蒋磊, 等. 粉尘螨蛋白致敏小鼠肺部变应性炎症模型的建立[J]. *基础医学与临床*, 2009, 29(9):901-904. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2009.09.004.
- [51] 冉苇, 邓宜红, 庄义军, 等. 以粉尘螨提取液为致敏原产生高水平IgE的改良小鼠哮喘模型的建立和评估[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(2):235-239. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2014.02.021.
- [52] 刘婷婷, 戴璐, 王绿娅, 等. 烟曲霉提取物诱导小鼠哮喘模型的建立[J]. *心血管病杂志*, 2015, 34(2):137-140. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2015.02.016.
- [53] XU T, ZHOU Y F, QIU L P, et al. Aryl hydrocarbon receptor protects lungs from cockroach allergen-induced inflammation by modulating mesenchymal stem cells[J]. *J Immunol*, 2015, 195(12): 5539-5550. DOI: 10.4049/jimmunol.1501198.
- [54] SUN L C, FU J R, LIN S H, et al. Particulate matter of 2.5 μm or less in diameter disturbs the balance of T H₁₇/regulatory T cells by targeting glutamate oxaloacetate transaminase 1 and hypoxia-inducible factor 1 α in an asthma model[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 402-414. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.008.
- [55] 冯艳青, 彭勤, 赵培利. 建立支气管哮喘大鼠模型的新方法及评价[J]. *河北医药*, 2011, 33(24): 3694-3695. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2011.24.004.
- [56] 蒋朱秀, 郑小伟, 江劲, 等. 加味金匱肾气丸对哮喘大鼠气道炎症的缓解作用及其机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(8): 932-935. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.007.
- [57] 刘丹, 李云, 钟礼立, 等. 甲磺司特对哮喘大鼠气道炎症及IL-5的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(7):759-763. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2014.07.021.
- [58] 王雅娟, 赵一婷, 戴斌, 等. 两种大鼠哮喘模型的比较[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(8): 1175-1178. DOI: 10.3969/j.issn. 1001-1978.2014.08.028.
- [59] 李春雷. 芪味理肺汤治疗支气管哮喘抗氧化机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [60] 刘贵颖, 张慧琪, 朱振刚, 等. 卵清蛋白致敏大鼠支气管哮喘模型的制备[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(7):1167-1169.
- [61] 韩新鹏. EPO基因修饰的骨髓间充质干细胞在哮喘气道重塑中的作用及机制[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [62] 郑琦, 郎玉英, 何飞. 红景天对支气管哮喘小鼠Th17/Treg细胞及其细胞因子的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6):1560-1563, 10033.
- [63] SHILOVSKIY I P, SUNDUKOVA M S, BABAKHIN A A, et al. Experimental protocol for development of adjuvant-free murine chronic model of allergic asthma[J]. *J Immunol Methods*, 2019, 468:10-19. DOI:10.1016/j.jim.2019.03.002.
- [64] 张霞. 平喘颗粒对慢性哮喘大鼠肺组织中Notch2及Gsk-3 β mRNA表达的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [65] 师留杰. 平喘颗粒通过调控miRNA-21表达对慢性哮喘大鼠BALF中EOS水平的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [66] 赵俊鹏. 芪黄补肺汤干预哮喘大鼠气道重塑及对细胞色素C的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [67] 谭维. 咳喘宁对RSV诱发哮喘大鼠血清IL-4、IFN- γ 和IgE的调节作用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [68] 李鸿佳. 槲皮素通过TLR4/NF- κ B信号调节哮喘气道炎症机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [69] BISCHOF R J, SNIBSON K, SHAW R, et al. Induction of allergic inflammation in the lungs of sensitized sheep after local challenge with house dust mite[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(3):367-375. DOI:10.1046/j.1365-2222.2003.01534.x.
- [70] KEIR S, PAGE C. The rabbit as a model to study asthma and other lung diseases[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(5):721-730. DOI:10.1016/j.pupt.2008.01.005.
- [71] OUT T A, WANG S Z, RUDOLPH K, et al. Local T-cell activation after segmental allergen challenge in the lungs of allergic dogs[J]. *Immunology*, 2002, 105(4): 499-508. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2002.01383.x.
- [72] NORRIS REINERO C R, DECILE K C, BERGHAUS R D, et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or Bermuda grass allergen[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, 135(2):117-131. DOI:10.1159/000080654.
- [73] VAN SCOTT M R, HOOKER J L, EHRMANN D, et al. Dust mite-induced asthma in cynomolgus monkeys[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2004, 96(4): 1433-1444. DOI: 10.1152/jappphysiol.01128.2003.
- [74] 李三. 定喘汤治疗中性粒细胞性哮喘小鼠的疗效及作用机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [75] 张敏, 农光民, 蒋敏, 等. 苯亚甲基丙二腈脂类衍生物AG490减轻中性粒细胞性哮喘模型小鼠气道炎症[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(6):730-733, 738. DOI:10.13423/j.cnki.cjcmi.007777.
- [76] 尹硕森. 基于TLR9/AP-1信号通路探讨益气祛风、宣痹化饮方治疗过敏性鼻炎—哮喘综合征的作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [77] 李海霞, 张勇华, 任晓丹, 等. 建立RSV联合OVA诱发幼年大鼠哮喘模型的方法[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(12):1371-1373. DOI:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.12.004.
- [78] 周欣芸, 周龙甫, 陈欣, 等. 高湿哮喘动物模型的建立[J]. *实验动物科学*, 2018, 35(3): 59-63. DOI: 10.3969/j.issn. 1006-6179. 2018.03.011.
- [79] KLIER J, GEIS S, STEUER J, et al. A comparison of nanoparticulate CpG immunotherapy with and without allergens in spontaneously equine asthma-affected horses, an animal model[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2018, 6(1):81-96. DOI: 10.1002/iid3.198.
- [80] SHEEHAN W J, PHIPATANAKUL W. Indoor allergen exposure and asthma outcomes[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(6): 772-777. DOI:10.1097/MOP.0000000000000421.

(收稿日期: 2021-03-02 修回日期: 2021-08-09)

(本文编辑: 周烁, 张俊彦)