

4 王丽娟,刘菊林. 微量元素对人体健康的作用[J]. 临床合理用药杂志, 2013,6(8):63

5 刘琼芬,生秀杰. 微量元素铜、锌、铁与恶性肿瘤[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2010, 13(12):1902-1904

6 钟秀倩,钟俊辉. 微量元素与人体健康[J]. 现代预防医学,2007, 34(1):61-63

7 牛芸民,杨天林. 若干重要微量金属元素的生物化学功能及其与人体健康的关系[J]. 微量元素与健康研究,2014,31(2):78-80

8 刘志辉,杨伟萍,韦长元,等. 微量元素锌、铜、锰与硒在原发性肝癌组织和血清中的含量及相关性研究[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(1):66-70

9 李玲. 肝癌患者血清中微量元素的测定研究[J]. 实用癌症杂志, 2006,21(2):203-204

10 陈波斌,林果为. 铁代谢参数在相关疾病诊断中的意义[J]. 诊断学理论与实践,2010,9(3):211-213

11 熊建光,程正位,吴娟,等. 消化道恶性肿瘤患者血清微量元素水平研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(22):5918-5919

12 李旭哲,刘斌正,马雅静,等. 胃癌患者术前血液中钾、钠、氯、镁、磷的相关性及其对生存预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016,26(11):34-39

13 Prakash A, Bharti K, Majeed AB. Zinc; indications in brain disorders [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2015, 29(2):131-149

14 Romani AM. Magnesium in health and disease [J]. Metal Ions Life Sciences, 2013, 13(13):49-79

15 胡若愚,叶飞,詹乾钢,等. 血清铁蛋白检测的临床价值[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1(7):1089-1090

16 罗茜,曹伟新. 白蛋白的临床应用及在营养治疗中的意义[J]. 中华临床营养杂志, 2007, 15(5):315-318

(收稿日期:2018-03-27)

(修回日期:2018-04-10)

淫羊藿女贞子配伍提高哮喘大鼠对地塞米松作用的敏感度研究

高莹莹 唐秀凤 李晓曦 陈宇恒 于萍 刘仁慧

摘要 **目的** 探讨中药淫羊藿女贞子合用的煎剂及其提取物在地塞米松干预大鼠哮喘的模型中,对于糖皮质激素受体(GR)作用途径的影响,以评价中药提高哮喘大鼠对糖皮质激素作用的敏感度。**方法** SPF级雄性SD大鼠卵蛋白诱发哮喘造模,在地塞米松治疗的同时给予淫羊藿女贞子合用的煎剂或提取物。采用免疫组化、Western blot法及实时荧光PCR技术检测肺组织GR α 、GR β 、HSP90的蛋白及mRNA的表达。**结果** 与正常组相比,模型组肺组织中GR α 与HSP90蛋白和mRNA的表达、GR β mRNA的表达、GR α /GR β 、GR α /HSP90在mRNA水平和GR β /HSP90在蛋白水平有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,地塞米松组GR α 表达明显下调($P < 0.05$);淫羊藿女贞子煎液及提取物单用及合用地塞米松组均能明显上调肺组织中GR α 和HSP90的表达、GR α /GR β 和GR α /HSP90在mRNA水平的比值($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),抑制GR β mRNA表达以及GR β /HSP90(P 均 < 0.01)。**结论** 淫羊藿女贞子煎剂及提取物均能通过改善GR亚型与HSP90的表达,调整GR作用途径而提高哮喘大鼠对地塞米松作用的敏感度。

关键词 哮喘 淫羊藿/女贞子 地塞米松 GR亚型 HSP90

中图分类号 R653 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.009

Combination of Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi Enhanced the Sensitivity of the Asthmatic Rats to Dexamethasone. Gao Yingying, Tang Xiufeng, Li Xiaoxi, et al. Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract Objective To research the influences of the decoction and their extracts of Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi on glucocorticoid receptor (GR) in the asthmatic rats with dexamethasone intervention. **Methods** Ovalbumin sensitized rat asthmatic model. With the oral administration of the decoction and their extracts of Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi accompanied by the intraperitoneal injection of dexamethasone, the protein and mRNA expressions of GR α , GR β and HSP90 in lung tissue were observed. **Results** Compared with the normal group, the protein and mRNA expressions of GR α and HSP90, the mRNA expression of GR β , GR α /

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81373814,81673993);北京市属高等学校高层次人才引进与培养计划项目(CIT&TCD201504097);北京中医药薪火传承“3+3”工程二室一站建设项目(2012-SZ-C-42)

作者单位:100069 北京,首都医科大学中医药学院及中医络病研究北京市重点实验室

通讯作者:刘仁慧,副教授,硕士生导师,电子邮箱:liurenhui995@163.com

GR β , the ratio of GR α mRNA to HSP90 mRNA, and the ratio of GR β protein to HSP90 protein in the asthmatic rats were significantly different ($P < 0.05, P < 0.01$). Compared with model group, the protein and mRNA expressions of GR α in dexamethasone group significantly increased ($P < 0.05$). The protein and mRNA expressions of HSP90 and GR α , the mRNA expression of GR β , GR α /GR β and GR α /HSP90 in mRNA level, and GR β /HSP90 in protein and mRNA levels were significant differences ($P < 0.05, P < 0.01$).

Conclusion The decoction and their extracts of Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi could enhance the sensitivity of the asthmatic rats to dexamethasone through improving subtypes of GR and HSP90.

Key words Asthma; Herba epimedii/Fructus ligustrilucidi; Dexamethasone; Subtypes of GR; HSP90

哮喘是以气道慢性炎症为特征的呼吸系统的常见疾病之一,目前发生率和致死率逐年上升,并在全世界范围内都严重威胁公众健康^[1]。哮喘治疗的首选药物糖皮质激素(glucocorticoids, GC)虽有强大的抗炎作用,但长期或大剂量应用却容易造成严重的难以解决的不良反应^[2]。GC作为甾体激素,发挥抗炎作用的机制是结合胞质内的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),启动基因转录进程,合成相应的发挥抗炎作用的蛋白质^[3]。胞质内GR在未被激活时结合2分子的热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90),使GR维持预备结合的状态^[4]。笔者在前期实验研究中发现,淫羊藿女贞子合用地塞米松对卵蛋白诱导的哮喘大鼠能产生协同抗炎、下丘脑-垂体-肾上腺轴及提高GR的结合力,并证实中药合用布地奈德气道吸入缓解哮喘的机制与调整GR/HSP90的比值有关^[5-7]。但对淫羊藿女贞子合用全身给药的GC——地塞米松对GR/HSP90的影响作用尚未明确。

材料与与方法

1. 实验动物:雄性SD大鼠,SPF级,体重120 ± 10g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物许可证号:SCXK(京)2012-0001。

2. 试剂与药品:卵清白蛋白(美国Sigma公司, A5253-250G),氢氧化铝(北京化工厂,批号:20120028),地塞米松磷酸钠注射液(5毫克/支,国药集团容生制药有限公司,批号:H41020036),HSP90、GR α 一抗,均购自英国Abcam公司,GR β 一抗(bior-

byt, E10827);小鼠抗 β -actin抗体、羊抗兔IgG、羊抗小鼠IgG、DAB显色液均购自中杉金桥,RIPA裂解液(Solarbio, 20150517),Trizol购自美国Invitrogen公司, M-MLV反转录酶、dNTP(10mmol/L)、Ex TaqMix,均由宝生物工程(大连)有限公司提供,引物由上海生工有限公司合成。

3. 仪器:402A超声雾化器(江苏鱼跃医疗设备有限公司),电泳槽(日本TaKaRa公司),7500型PCR仪(美国ABI公司),Chromo4荧光定量PCR仪(美国Bio-Rad公司),凝胶成像系统(韩国Korea Biotech公司)。

4. 动物分组及药物制备方法:42只大鼠随机分为7组,即正常组(N组)、模型组(A组)、地塞米松组(Dex组)、淫羊藿女贞子煎剂组(YN1组)、淫羊藿女贞子煎剂合地塞米松组(YN1&Dex组)、淫羊藿女贞子提取物组(YN2组)和淫羊藿女贞子提取物合地塞米松组(YN2&Dex组),每组均为6只。淫羊藿女贞子煎液和淫羊藿女贞子提取物制备方法见参考文献[8,9]。

5. 造模、给药及取材:参考文献[10]方法于实验第1~35天,除N组外,其他动物进行造模。Dex组、YN1组、YN1&Dex组、YN2组、YN2&Dex组的给药方法同参考文献[11]。第36天处死动物,开胸,取左肺组织,部分4%甲醛固定,其余液氮冻存。

6. 检测方法:免疫组化法(immunohistochemistry, IHC)及Western blot(WB)法检测肺组织GR α 、GR β 、HSP90的蛋白表达,RT-PCR法检测大鼠的肺组织中GR α 、GR β 以及HSP90的mRNA的表达,具体检测方法同前^[4]。详见表1。

表1 GR α 、GR β 以及HSP90引物序列

引物名称	上游引物(5' → 3')	下游引物(3' → 5')
HSP90	CCTGGAAGCCCCG	TTGTAGACATGAGCAGAGGCC
GR α	GCGACAGAAGCACTTGAGTCATC	CCATGCCTCCACGTAAGTGTAG
GR β	GCGCTTGAGGCTAAGATAGCT	CCCATGTTTCTGCCTCTTTCTTTG
18S	CCTGGAAGCCCCG	GATAAATGCACGCGTTCCCC

7. 统计学方法:采用SPSS 16.0统计学软件进行统计分析,数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用

单因素方差分析,根据方差齐性检验结果选择LSD(方差齐)或Tamhane's T2法(方差不齐),相关分析

采用 *Pearson* 相关法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠肺组织中 GR α 表达的比较:与正常组相比,模型组和地塞米松组的大鼠肺组织中 GR α 蛋白及 mRNA 表达量都明显下调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);地塞米松组与模型组相比 GR α mRNA 表达量

明显降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较,淫羊藿女贞子单用及淫羊藿女贞子与地塞米松合用均能明显上调 GR α 蛋白(WB 法检测)及 mRNA 表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与地塞米松组比较,淫羊藿女贞子单用及淫羊藿女贞子与地塞米松合用仍能显著上调 GR α 蛋白(WB 法检测)及 mRNA 表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 2)。

表 2 各组大鼠肺组织中 GR α 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	GR α 蛋白			GR α mRNA
	阳性面积(μm^2 , IHC)	IOD(IHC)	WB	
N 组	15.17 \pm 4.07	11.15 \pm 2.99	0.68 \pm 0.08	1.07 \pm 0.21
A 组	8.82 \pm 2.44 **	6.38 \pm 2.25 **	0.20 \pm 0.07 **	0.45 \pm 0.09 *
Dex 组	8.67 \pm 1.75 **	6.50 \pm 2.26 **	0.30 \pm 0.05 ** #	0.16 \pm 0.03 * #
YN1 组	13.46 \pm 3.37 # Δ	10.26 \pm 2.64 # Δ	0.49 \pm 0.06 ## $\Delta\Delta$	0.77 \pm 0.12 ## $\Delta\Delta$
YN1&Dex 组	13.69 \pm 3.91 # Δ	10.23 \pm 2.88 # Δ	0.52 \pm 0.10 ## $\Delta\Delta$	0.69 \pm 0.12 # Δ
YN2 组	11.54 \pm 4.12	9.16 \pm 2.94	0.45 \pm 0.08 ## $\Delta\Delta$	0.89 \pm 0.10 # Δ
YN2&Dex 组	13.16 \pm 3.30 Δ	9.75 \pm 2.13 #	0.59 \pm 0.07 ## $\Delta\Delta$	0.82 \pm 0.16 # Δ

与 N 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 Dex 组比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

2. 各组大鼠肺组织中 GR β 表达的比较:与正常组相比,模型组中 GR β 的 mRNA 表达量明显上调 ($P < 0.05$),地塞米松组 GR β 蛋白及 mRNA 量均明显上调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,地塞米松组 GR β 蛋白的 IOD 值显著上调 ($P < 0.05$);淫羊藿女贞子提取物组 GR β 蛋白的阳性面积值显著降低 ($P < 0.05$);中药淫羊藿女贞子单用组以及淫羊藿女贞子与地塞米松合用组 GR β mRNA 的表达均明显

降低 (P 均 < 0.01)。与地塞米松组比较,淫羊藿女贞子单用组及淫羊藿女贞子与地塞米松合用组的 GR β 蛋白表达的 IOD 值和 mRNA 的表达都明显降低 (P 均 < 0.01),GR β 蛋白表达的阳性面积值淫羊藿女贞子提取物合地塞米松组差异无统计学意义,而 WB 法检测 GR β 蛋白表达是淫羊藿女贞子与合地塞米松的两个合用组比较,差异有统计学意义 (P 均 < 0.01 ,表 3)。

表 3 各组大鼠肺组织 GR β 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	GR β 蛋白			GR β mRNA
	阳性面积(μm^2 , IHC)	IOD (IHC)	WB	
N 组	11.16 \pm 1.64	10.53 \pm 2.07	0.10 \pm 0.03	0.58 \pm 0.26
A 组	15.80 \pm 3.81	11.37 \pm 2.83	0.37 \pm 0.17	1.00 \pm 0.28 *
Dex 组	17.19 \pm 5.25 *	16.28 \pm 2.84 * #	0.46 \pm 0.04 *	1.08 \pm 0.41 **
YN1 组	10.67 \pm 5.84 # Δ	7.81 \pm 4.56 $\Delta\Delta$	0.30 \pm 0.08	0.41 \pm 0.15 ## $\Delta\Delta$
YN1&Dex 组	9.55 \pm 4.23 Δ	7.37 \pm 3.77 $\Delta\Delta$	0.23 \pm 0.05 $\Delta\Delta$	0.41 \pm 0.27 ## $\Delta\Delta$
YN2 组	10.33 \pm 4.43 Δ	7.58 \pm 3.47 $\Delta\Delta$	0.33 \pm 0.19	0.49 \pm 0.32 ## $\Delta\Delta$
YN2&Dex 组	11.76 \pm 4.77	8.56 \pm 3.92 $\Delta\Delta$	0.22 \pm 0.06 $\Delta\Delta$	0.52 \pm 0.12 ## $\Delta\Delta$

与 N 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 Dex 组比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

3. 各组大鼠肺组织中 HSP90 表达的比较:与正常组比较,模型组表达的 HSP90 蛋白和 mRNA 均明显降低 ($P < 0.01$);地塞米松组 HSP90 蛋白(IOD 值及 WB 法检测)及 mRNA 表达也显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,地塞米松组各值差异无统计学意义 (P 均 > 0.01);其余给药组 HSP90 蛋白(阳性面积值及 WB 法检测值)及 mRNA 的表达

均显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与地塞米松组比较,淫羊藿女贞子单用及淫羊藿女贞子与地塞米松合用共 4 组均能显著上调 HSP90 蛋白(WB 法检测值)及 mRNA 的表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),淫羊藿女贞子提取物与地塞米松合用组对 IHC 法检测的 HSP90 蛋白含量均明显上调 ($P < 0.05$,表 4)。

表 4 各组大鼠肺组织 HSP90 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	HSP90 蛋白			HSP90 mRNA
	阳性面积(μm^2 , IHC)	IOD (IHC)	WB	
N 组	132.05 ± 38.35	27.19 ± 6.08	0.66 ± 0.10	1.84 ± 0.48
A 组	60.06 ± 15.37**	17.31 ± 5.28**	0.22 ± 0.09**	0.81 ± 0.41**
Dex 组	101.83 ± 30.10	19.17 ± 4.74*	0.36 ± 0.05**	0.97 ± 0.52**
YN1 组	105.59 ± 37.11#	20.36 ± 5.28	0.54 ± 0.12##▲	1.54 ± 0.46##▲
YN1&Dex 组	139.72 ± 34.62##	23.50 ± 5.77	0.57 ± 0.14###▲	1.56 ± 0.23##▲
YN2 组	148.48 ± 56.35##▲	24.00 ± 8.05	0.52 ± 0.23##▲	1.92 ± 0.62##▲
YN2&Dex 组	149.65 ± 34.68##▲	27.46 ± 7.42##▲	0.73 ± 0.04###▲	1.66 ± 0.34##▲

与 N 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 Dex 组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

4. 各组大鼠肺组织 GR α /GR β 的比较:与正常组比较,模型组及地塞米松组 GR α /GR β 比值在蛋白及 mRNA 水平均显著降低(P 均 < 0.01)。分别与模型组和地塞米松组比较,淫羊藿女贞子与地塞米松两个合用组在蛋白及 mRNA 水平上均可上调 GR α /GR β 比值($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 5)。此外,相关分析结果显示,GR α 与 GR β 在蛋白及 mRNA 水平的相关系数

r 值分别为 $-0.566 (P = 0.000)$ 和 $-0.495 (P = 0.001)$ 。

表 5 各组大鼠肺组织 GR α /GR β 的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	GR α /GR β (蛋白水平)	GR α /GR β (mRNA 水平)
N 组	7.02 ± 2.18	2.26 ± 1.02
A 组	0.66 ± 0.45**	0.09 ± 0.04**
Dex 组	0.66 ± 0.16**	0.05 ± 0.04**
YN1 组	1.72 ± 0.50	2.13 ± 0.86###▲
YN1&Dex 组	2.26 ± 0.50#▲	2.45 ± 1.48###▲
YN2 组	1.81 ± 1.15	2.55 ± 1.98###▲
YN2&Dex 组	2.81 ± 0.90###▲	1.63 ± 0.52#▲

与 N 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 Dex 组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

5. 各组大鼠肺组织 GR 亚型/HSP90 的比较:与正常组比较,模型组 GR α /HSP90 在 mRNA 水平及 HSP90/GR β 在蛋白水平均明显降低(P 均 < 0.01);地塞米松组 GR α /HSP90 在 mRNA 水平及 GR β /HSP90 在蛋白及 mRNA 水平均显著降低(P 均 < 0.01)。分别与模型组及地塞米松组比较,淫羊藿和女贞子的单用、淫羊藿女贞子与地塞米松合用组均能调整 GR α /HSP90、GR β /HSP90 在 mRNA 水平上的比值(P 均 < 0.01);淫羊藿女贞子与地塞米松合用组能显著抑制 GR β /HSP90 在蛋白水平的比值($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。此外,相关分析结果显示, HSP90 与 GR α 在蛋白及 mRNA 水平的 r 值分别为 $0.708 (P = 0.000)$ 和 $0.535 (P = 0.000)$;HSP90 与 GR β 在蛋白及 mRNA 水平的 r 值分别为 $-0.476 (P = 0.004)$ 和 $-0.368 (P = 0.019, 表 6)$ 。

表 6 各组大鼠肺组织 HSP90/GR 亚型的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	GR α /HSP90(蛋白水平)	GR α /HSP90(mRNA 水平)	GR β /HSP90(蛋白水平)	GR β /HSP90(mRNA 水平)
N 组	1.08 ± 0.20	0.66 ± 0.30	0.17 ± 0.07	0.38 ± 0.32
A 组	1.12 ± 0.54	0.12 ± 0.05**	2.18 ± 1.30**	1.54 ± 0.99
GC 组	0.81 ± 0.16	0.05 ± 0.03**	1.25 ± 0.15**	1.29 ± 0.57**
YN1 组	0.97 ± 0.16	0.56 ± 0.25###▲	0.60 ± 0.18###▲	0.30 ± 0.14##▲
YN1&GC 组	0.99 ± 0.43	0.51 ± 0.20###▲	0.43 ± 0.11##▲	0.27 ± 0.17##▲
YN2 组	0.90 ± 0.28	0.46 ± 0.27###▲	0.70 ± 0.51##	0.24 ± 0.11##▲
YN2&GC 组	0.71 ± 0.08	0.52 ± 0.21###▲	0.27 ± 0.08###▲	0.33 ± 0.12##▲

与 N 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 Dex 组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

讨 论

哮喘的发病机制与 GR 损伤有关,包括 GR 的数量下降、结构缺陷以及基因表达调控的改变等^[12]。而使用外源性 GC,会使 GR 的缺陷更加严重,表现为哮喘患者对激素的反应性下降。GR 有两种主要的亚型,GR α 和 GR β 。GR α 可激活经典激素效应,而

GR β 不直接与 GC 结合,而是与 GR α 存在拮抗关系起作用^[13]。GR β 表达的增加与 GC 敏感度降低有明确关系^[14,15]。GC 抵抗的发生可能是与 GR α 与 GR β 比值失衡有关^[16]。笔者研究发现,哮喘模型及地塞米松组 GR α 蛋白和 mRNA 表达均明显降低,哮喘模型组 GR β mRNA 表达显著上调,地塞米松组 GR β 蛋

白及 mRNA 表达均明显上调。哮喘大鼠经地塞米松治疗后 GR β 蛋白表达的上调提示哮喘大鼠对激素作用的敏感度降低,可能增加了 GC 抵抗的发生。而哮喘大鼠被给予地塞米松合用淫羊藿女贞子煎液或提取物治疗后,GR α 的表达明显增加,且 GR β 的表达被抑制,调整 GR α /GR β 的比值,提示改善 GR 亚型的表达及 GR α /GR β 的失衡状态,可能是中药提高哮喘大鼠对激素作用敏感度的部分机制。

热休克蛋白 HSP90 是 GR 的分子伴侣,可以激活 GR 使其发挥作用。在正常情况下,HSP90 可以改变 GR 的立体构象,使 GR 形成能与 GC 结合的特异性构象,从而使 GR 可与 GC 结合。也就是说 HSP90 与 GR 的配体的结合域结合后,GR 才能与 GC 高效联结发挥作用。所以 HSP90 减少,会使 GR 上与 GC 结合的位点的立体结构不能与 GC 特异性结合,虽然有证据表明不与 HSP90 结合的 GR 也可以接受 GC 刺激,但对于 GC 的敏感度是降低的^[17]。

HSP90 不仅是能使 GR 激活成可结合状态使其顺利发挥作用,即 HSP90 的存在可增加类固醇激素的敏感度;另一方面在激活 GR 后,HSP90 对 GC 的作用效果也起到调节作用,即当 HSP90 与 GR 之比适当时,可增加 GC 的作用效果;而 HSP90 与 GR 之比不在正常范围内则可以降低 GC 的作用效果。本研究数据结果显示,哮喘模型组 HSP90 的蛋白表达量和其 mRNA 表的达量均明显下调,同时 GR α 与 HSP90 的 mRNA 量之比明显降低,而 GR β /HSP90 比值显著升高。淫羊藿女贞子煎剂和水提物与地塞米松合用后,HSP90 表达显著上调,GR α /HSP90 或 GR β /HSP90 均有显著的改善。提示中药淫羊藿女贞子调整哮喘大鼠对 GC 作用的敏感度与上调 HSP90 表达,调整 GR 亚型与 HSP90 的比值有关。

参考文献

- 1 冯晓凯.我国支气管哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查[D].北京:北京协和医学院,2014:11-12
- 2 Tang XF, Nian HL, Li XX, *et al.* Effects of the combined extracts of herba epimedii and fructus ligustrilucidi on airway remodeling in the asthmatic rats with the treatment of budesonide [J]. BMC Complement Altern Med,2017,2017(417):380

- 3 王力宁,罗梅芳,黄小琪,等.六味地黄丸(颗粒)对哮喘小鼠糖皮质激素受体 mRNA 作用的研究[J].中华中医药杂志,2010,25(9):1393-1397
- 4 Tang XF, Li XX, Nian HL, *et al.* Active ingredients of epimedii folium and ligustri lucidi fructus balanced GR/HSP90 to improve the sensitivity of asthmatic rats to budesonide [J]. Evidence - Based Complement Alternat Med,2017,2017:1-16
- 5 刘仁慧,许利平,王秀娟,等.淫羊藿女贞子合用地塞米松抗哮喘大鼠的研究[J].中国中药杂志,2012,37(10):1497-1499
- 6 刘仁慧,王秀娟,张伟华,等.淫羊藿和女贞子对激素干预哮喘大鼠模型 HPA 轴及糖皮质激素受体的影响[J].中华中医药杂志,2013,28(11):3215-3219
- 7 刘仁慧,年宏蕾,唐秀凤,等.基于 HSP90-GR 作用研究淫羊藿和女贞子对激素局部干预哮喘大鼠的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(10):4198-4201
- 8 杨燕,年宏蕾,刘仁慧,等.淫羊藿女贞子对糖皮质激素性骨质疏松大鼠糖皮质激素受体作用的影响[J].中国医药导报,2016,13(14):4-7
- 9 Liu RH, Kang X, Xu LP, *et al.* Effects of the combined extracts of Herba epimedii and fructus ligustri lucidi on bone mineral content and bone turnover in osteoporotic rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2015,2015(15):1-8
- 10 刘仁慧,郑君芳,袁颖,等.淫羊藿女贞子配伍调节哮喘大鼠 NO/ET 及 HPA 轴作用的研究[J].中国中药杂志,2010,35(12):1590-1593
- 11 唐秀凤,年宏蕾,杨燕,等.淫羊藿女贞子及其有效组分对地塞米松干预哮喘大鼠气道病理改变的影响[J].中国医药导报,2016,13(12):4-7
- 12 刘仁慧,王秀娟,许利平,等.淫羊藿合女贞子对激素干预哮喘大鼠糖皮质激素受体亚型及转录因子的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(4):559-563
- 13 王培,刘仁慧,王秀娟.糖皮质激素抵抗机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(6):283-286
- 14 Kino T, Su YA, Chrousos GP. Human glucocorticoid receptor isoform beta: recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(21):3435-3448
- 15 Jakiela B, Bochenek G, Sanak M. Glucocorticoid receptor isoforms in steroid-dependent asthma[J]. Pol Arch Med Wewn, 2010, 120(6):214-222
- 16 Molina ML, Guerrero J, Cidlowski JA, *et al.* LPS regulates the expression of glucocorticoid receptor α and β isoforms and induces a selective glucocorticoid resistance in vitro [J]. J Inflamm (Lond), 2017, (14):22
- 17 Guan Y, Zhang Y, Fang M, *et al.* The relationship between mRNA level of glucocorticoid receptor α , heat shock protein 90, protein level of macrophage migration inhibitory factor and glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2015, 54(11):922-926

(收稿日期:2017-12-06)

(修回日期:2017-12-14)

(上接第 26 页)

- 13 Rukhadze I, Fenik VB, Benincasa KE, *et al.* Chronic intermittent hypoxia alters density of aminergic terminals and receptors in the hypoglossal motor nucleus [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(10):1321-1329
- 14 Baker-Herman TL, Bavis RW, Dahlberg JM, *et al.* Differential expression of respiratory long-term facilitation among inbred rat strains [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2010, 170(3):260-267

- 15 Baker-Herman TL, Mitchell GS. Determinants of frequency long-term facilitation following acute intermittent hypoxia in vagotomized rats [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2008, 162(1):8-17
- 16 Berner J, Shvarev Y, Lagercrantz H, *et al.* Altered respiratory pattern and hypoxic response in transgenic newborn mice lacking the tachykinin-1 gene [J]. J Appl Physiol, 2007, 103(2):552-559

(收稿日期:2018-03-29)

(修回日期:2018-04-07)