DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0442

文章编号 1671-8852(2025)04-0430-08

白藜芦醇对哮喘小鼠肺树突状细胞表型及Th2和Th17反应的影响

查 干 方青山 武小杰 毛莉娜 徐 清 黄 莺 杨 硕

武汉市第一医院呼吸与危重症医学科 湖北 武汉 430022

摘要 **目的**：探讨白藜芦醇(RES)对哮喘小鼠肺树突状细胞表型及Th2和Th17反应的影响。**方法**：将36只C57BL/6雌性小鼠随机分为对照组、PBS/哮喘组和RES/哮喘组，每组12只。用卵清蛋白(OVA)混合液注射腹腔诱导致敏及雾化吸入激发建立C57BL/6哮喘小鼠模型。支气管肺泡灌洗液(BALF)离心后沉淀的细胞经瑞氏-吉姆萨(Wright-Giemsa)染色后进行分类计数，选择苏木精伊红染色(HE)和高碘酸Schiff染色(PAS)，观察小鼠支气管周围炎症和黏液分泌；采用ELISA法检测肺泡灌洗液上清液中T淋巴细胞细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13、IL-17A)水平。流式细胞术检测肺树突状细胞数量、表面共刺激分子(CD80、CD86、CD40、MHC Ⅱ)表达、肺组织中Th1/Th2及Th17/Treg细胞百分比。定量PCR(qPCR)检测肺组织Th1(T-bet)、Th2(GATA-3)、Th17(RORγt)和Treg(Foxp3)等细胞相关转录因子表达水平。**结果**：与PBS/哮喘组相比较，RES/哮喘组气道及肺实质炎症细胞浸润减少，气道上皮杯状细胞数量减少，黏液分泌减少，BALF中细胞总数明显减少，淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞也明显减少($P<0.01$)；肺组织炎症病理评分及PAS^+杯状细胞标准化面积(A_{PAS+}/Pbm)显著低于哮喘组($P<0.05$)；血清总IgE、特异性IgE(OVA IgE)水平降低，BALF中IL-4、IL-13、IL-5、IL-17A水平降低；肺组织中肺树突状细胞及表面共刺激分子(CD86、CD80、MHC Ⅱ、CD40)、Th2、Th17及相应转录因子(GATA-3、RORrt)的表达量显著降低。**结论**：白藜芦醇可减轻哮喘小鼠气道炎症，其可能机制为通过阻止肺树突状细胞的成熟，抑制Th2和Th17反应阻止哮喘小鼠气道炎症的发生。

关键词 哮喘；白藜芦醇；树突状细胞；Th2；Th17

中图分类号 R346.53

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Effect of resveratrol on lung dendritic cells phenotype and Th2 and Th17 responses in asthmatic mice

ZHA Gan, FANG Qingshan, WU Xiaojie, MAO Lina, XU Qing, HUANG Ying, YANG Shuo

Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the effect of resveratrol(RES) on the phenotype and Th2 and Th17 responses of lung dendritic cells in asthmatic mice. **Methods:** Thirty-six C57BL/6 female mice were randomly divided into the control group, the PBS/asthma group, and RES/asthma group, with 12 mice in each group. The C57BL/6 mouse asthma model was established by injecting a mixture of ovalbumin (OVA) into the abdominal cavity to induce sensitization and nebulized inhalation stimulation. Cells precipitated after bronchoalveolar lavage fluid(BALF) centrifugation were stained by

课题来源：武汉市青年项目资助(编号：WX21Q07)

作者简介：查干，男，1990—，医学硕士，主治医师，主要从事慢性气道炎症研究，E-mail:1243312238@qq.com

通信作者：杨硕，男，1979—，医学博士，主任医师，主要从事慢性气道炎症研究，E-mail:244135490@qq.com

Wright-Giemsa for classification count. Hematoxylin eosin staining (HE) and periodate Schiff staining (PAS) were adopted to observe inflammation and mucus secretion around the bronchi of mice. BALF was used to detect the levels of T lymphocyte cytokines, IL-4, IL-5, IL-13, and IL-17A, by using the ELISA method. Flow cytometry was used to detect the number of lung dendritic cells and the expression of surface co-stimulatory molecules, CD80, CD86, CD40, and MHC Ⅱ, in each group, as well as the percentage of Th1, Th2, Th17, and Treg cells in lung tissue. Quantitative PCR was used to detect the transcription factors, Th1(T-bet), Th2(GATA-3), Th17(RORγt), Treg(Foxp3), in lung tissue cells. **Results:** Compared with the PBS/asthma group, the RES/asthma group showed reduced infiltration of inflammatory cells in the airway and lung parenchyma, decreased number of goblet cells in the airway epithelium, and decreased mucus secretion. The total number of cells in BALF was significantly reduced in the RES/asthma group, and lymphocytes, macrophages, and eosinophils were also significantly reduced ($P<0.01$). The pathological score of lung tissue inflammation and the standardized area of PAS^+ goblet cells (A_{PAS+}/Pm) were significantly lower in the asthma group ($P<0.05$). The levels of total IgE and OVA IgE in serum decreased, and the levels of IL-4, IL-13, IL-5, and IL-17A in BALF decreased. Lung dendritic cells and the expression levels of surface co-stimulatory molecules (CD86, CD80, MHC Ⅱ, and CD40), Th2, Th17, and corresponding transcription factors (GATA-3 and RORrt) in lung tissue of the RES/asthma group were significantly reduced. **Conclusion:** Resveratrol can alleviate airway inflammation in asthmatic mice, maybe through inhibiting dendritic cell maturation and preventing Th2 and Th17 responses.

Key Words　Asthma; Resveratrol; Dendritic Cells; Th2; Th17

哮喘是一种异质性疾病，以气道慢性炎症为主要特征，症状包括咳嗽、喘息、胸闷、气短等呼吸道症状，其具体机制涉及多种免疫细胞及免疫因子[1]。最新研究[2]表明，国内 20 岁及以上的成人哮喘患者人数已超过 4 500 万。随着城市化、工业化进程的加快以及生活方式改变，哮喘发病率预计在未来一段时间内将持续攀升。因此，如何更有效管理和治疗哮喘具有重要的意义。既往研究[3]报道，支气管哮喘是由树突状细胞(dendritic cells，DCs)主要参与的 2 型炎症反应；此外，Th17 细胞反应也在哮喘慢性气道炎症中起着重要作用。支气管哮喘患者体内的初始 T 淋巴细胞(Th0)被诱导向 T 辅助淋巴细胞 2(Th2)和 T 辅助淋巴细胞 17(Th17)方向转化，这导致 Th1/Th2 及 Th17/Treg 反应的失衡[4-5]。致敏后，肺树突状细胞(lung dendritic cells，LDCs)通过呈递过敏原给目标细胞，诱导 Th0 向 Th2 和 Th17 细胞转化。Th2 分泌的相关炎症因子(IL-4、IL-5 和 IL-13)在维持嗜酸粒细胞气道炎症中发挥重要的作用，IL-4、IL-13 诱导 B 细胞增殖并促进免疫球蛋白-E(IgE)分泌，IL-5 能诱导嗜酸粒细胞聚集，IL-13 能促进 IgE 分泌、诱导嗜酸粒细胞成熟，还与气道高反应性(AHR)、气道重塑和黏液高分泌密切相关[6]。NEWCOMB 等[7]研究表明分泌 IL-17 的 T 淋巴细胞在哮喘气道炎症中同样具有重要作用。

白藜芦醇(resveratrol，RES)，化学式为 $C_{14}H_{12}O_3$，是一种主要存在于桑葚、虎杖等植物中的植物抗毒素。在病原刺激或环境变化下，RES 展现出良好的抗病毒、抗氧化、抗炎、降血糖、降血脂和抗癌等多种生物活性，还有研究报道 RES 在支气管哮喘[8]、急性肺损伤[9]、自身免疫性疾病[10]及间质性肺病等肺部疾病中有重要作用。研究[11]表明，RES 能降低过敏性哮喘雌性小鼠气道炎症、逆转气道重塑、减轻气道高反应性，从而提高肺功能。RES 干预后的哮喘雌性小鼠血清和肺泡灌洗液中 2 型炎症相关因子(IL-4、IL-5 和 IL-13)、气道黏液分泌及气道炎症细胞数量明显降低[12]。因此，本研究旨在揭示 RES 在哮喘小鼠气道炎症中具体作用机制，为哮喘治疗提供新的理论依据。

1　材料与方法

1.1　材料　C57BL/6 雌性小鼠 SPF 级 36 只，6～7 周龄，体重 25 g，购于武汉大学 A3 实验动物中心。聚合酶链反应(PCR)和反转录试剂盒采购于 Transgene，卵清白蛋白(OVA)试剂采购于 Sigma；ECL

发光液采购于Thermo Scientific。ELISA检测试剂盒(IL-10、IL-17A、IL-13、IL-4、IL-5、OVA-IgE、Total-IgE)采购于美国eBioscience;荧光染色抗体、PE-Anti Mouse CD25、FITC-Anti Mouse CD4、PE-Anti Mouse CD3、APC-Anti Mouse IFN-α、APC-Anti Mouse Foxp3、APC-Anti Mouse IL-4、APC-Anti Mouse IL-17A采购于eBioscience公司。实验设备包括流式细胞仪、实时定量PCR仪(ABI7500型)、超声雾化器等。

1.2 实验方法

1.2.1 造模及实验分组 36只C57BL/6雌性小鼠分为对照组(control group)、PBS干预哮喘组(PBS/asthma group)和RES干预哮喘组(RES/asthma group),每组12只,重复3次实验。参考文献[13]建模。①致敏:致敏液(1 mg•mL^{-1}卵清白蛋白0.1 mL与10 mg•mL^{-1}佐剂铝0.1 mL混合液)于第1、14天腹腔注射0.2 mL混合致敏液。②雾化激发(21~27 d,每次30 min,每天1次),置于密闭容器(30 cm×30 cm×30 cm)中,雾化吸入10 mL激发液,RES/哮喘组雾化激发前1 h腹腔注射100 mg•kg^{-1} RES;哮喘组和对照组腹腔注射同体积PBS。

1.2.2 肺组织标本处理 第27天激发后24 h,安乐处死小鼠,用PBS行肺泡灌洗,采集肺泡灌洗液(BALF)6 mL及小鼠肺组织,肺组织用4%甲醛溶液固定,石蜡包埋切片,高碘酸Schiff染色及苏木精伊红染色。分别收集Control、PBS/asthma、RES/asthma组BALF中的细胞,用细胞涂片离心机进行甩片,经Wright-Giemsa染色后进行计数。经ELISA法检测离心后的BALF上清液中IL-4、IL-5、IL-13、IL-17A和IL-10等细胞因子水平,并且用ELISA法检测血清中总免疫球蛋白E(IgE)和OVA特异性免疫球蛋白E(OVA-IgE)含量;用流式细胞术检测各小组肺树突状细胞的数量和表面共刺激分子(CD40、CD80、CD86及MHCⅡ)表达及肺组织中Th1、Th2、Th17和Treg等细胞百分比。高碘酸Schiff染色和HE染色:每只小鼠取3个不同部位切片行PAS和HE染色。具体评分标准:3名不同独立观察者在显微镜下对气道周围杯状细胞增殖和炎症细胞浸润半定量评分。观察每张切片至少4个视野。评分标准,0分:血管周围及气道壁无炎性细胞浸润;1分:血管及气道壁周围散在炎性细胞浸润;2分:血管周围及气道壁1~5层炎性细胞浸润;3分:血管及气道壁周围有5层以上炎性细胞浸润。采用Image ProPlus 8.0软件分析基底膜周长标准化PAS$^+$杯状细胞面积(A_{PAS+}/Pbm)及气道壁杯状细胞数量。

1.2.3 肺组织转录因子(Foxp3和RORγt、GATA-3和T-bet)检测 TRIzol法提取总RNA,用反转录试剂盒合成单链cDNA。Foxp3上游引物:5′-ACTCGCATGTTCGCCTACTTT-3′,下游引物:5′-AGGGATTGGAGCACTTGT-3′,产物长度181 bp;RORγt上游引物:5′-GCCTACATGCCAACCA-3′,下游引物:5′-GGACGGTGGCATTGATAG-3′,产物长度191 bp;Gata3上游引物:5′-GAGATGGTACGGGCACTAC-3′,下游引物:5′-CCATTAGTGTCCTCCTCCCA-3′,产物长度175 bp;Tbet上游引物:5′-TCCGGGAGAACTTTTGAGTCC-3′,下游引物:5′-TGGAAGGTCGGGGTAGAAAC-3′,产物长度152 bp。每个转录因子重复3次,记录测量的Ct值。以GAPDH为内参,所得数据用$2^{-\triangle\triangle\alpha}$进行分析。

1.3 统计学处理 采用SPSS 25.0软件分析,定量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。使用GraphPad Prism 15软件绘图。采用正态分布检验和方差齐性检验进行分析,以$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RES对OVA诱导的哮喘小鼠BALF细胞总数和分类计数的影响 Control组小鼠支气管肺泡灌洗液中大多数是单核巨噬细胞、嗜酸粒细胞和淋巴细胞。PBS/asthma组小鼠BALF中细胞总数[(5.75±0.27)×10^6•mL^{-1}]较Control组小鼠明显增多[(1.85±0.18)×10^6•mL^{-1}]($P<0.01$),且不同类别细胞计数也存在明显差异;与PBS/asthma组相比较,RES/asthma组的BALF中细胞总数明显减少[(3.45±0.30)×10^6•mL^{-1}],淋巴细胞、巨噬细胞及嗜酸粒细胞也减少($P<0.01$)(如图1)。

2.2 RES对哮喘小鼠肺组织炎症及黏液分泌的影响 肺组织HE病理染色显示,对照组小鼠支气管结构排列整齐规则,无明显炎症细胞浸润(图2A);PAS染色显示气道上皮细胞中几乎没有杯状细胞(PAS$^+$)的表达(图2D)。PBS/哮喘组肺组织HE染色可见气道壁明显增厚、肺泡融合、气道及血管周围有大量炎性细胞浸润,主要为淋巴细胞(图2B);PAS染色可见支气管上皮细胞中杯状细胞增殖及黏液高分泌(图2E)。与PBS/哮喘组比较,RES/哮喘组肺组织的HE染色显示气道壁厚度明显变薄、肺泡融合

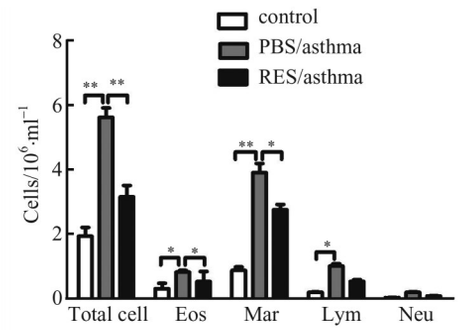


图 1　各组小鼠 BLAF 中细胞总数、嗜酸粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞数量

Total cell：细胞总数；Eos：嗜酸粒细胞；Mar：巨噬细胞；Lym：淋巴细胞；Neu：中性粒细胞；control：对照组；PBS/asthma：PBS 干预哮喘组；RES/asthma：白芦藜醇干预哮喘组；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

也明显减少、支气管及血管周围炎性细胞明显减少（图 2C）；PAS 染色可见支气管上皮细胞中杯状细胞（PAS^{+}）及黏液分泌也显著减少（图 2F）。RES/哮喘组肺组织炎症比 PBS/asthma 组明显减轻，以基底膜周径（permeter of basement membrane）标准化的 PAS^{+}面积（A_{PAS+}/Pbm）也显著增加。肺组织炎症病理学评分与 A_{PAS+}/Pbm 测定结果见图 2G 和 2H。

2.3　RES 对哮喘小鼠肺泡灌洗液及血清细胞因子的影响　与对照组小鼠相比，PBS/哮喘组小鼠肺泡灌洗液中 Th2 和 Th17 相关细胞因子（IL-4、IL-5、IL-13 及 IL-17A）表达水平显著升高，差异均有统计学意义（$P<0.01$）；与 PBS/哮喘组小鼠相比，RES/哮喘组小鼠肺泡灌洗液中细胞因子（IL-4、IL-5、IL-13 及 IL-17A）表达水平显著降低（$P<0.05$），见图 3A～3D。PBS/哮喘组组小鼠血清总 IgE 和 OVA-IgE 水平显著升高（$P<0.05$）；与 PBS/哮喘组相比，RES/哮喘组小鼠 OVA-IgE 和血清总 IgE 水平显著降低（$P<0.05$）。见图 3E、3F。

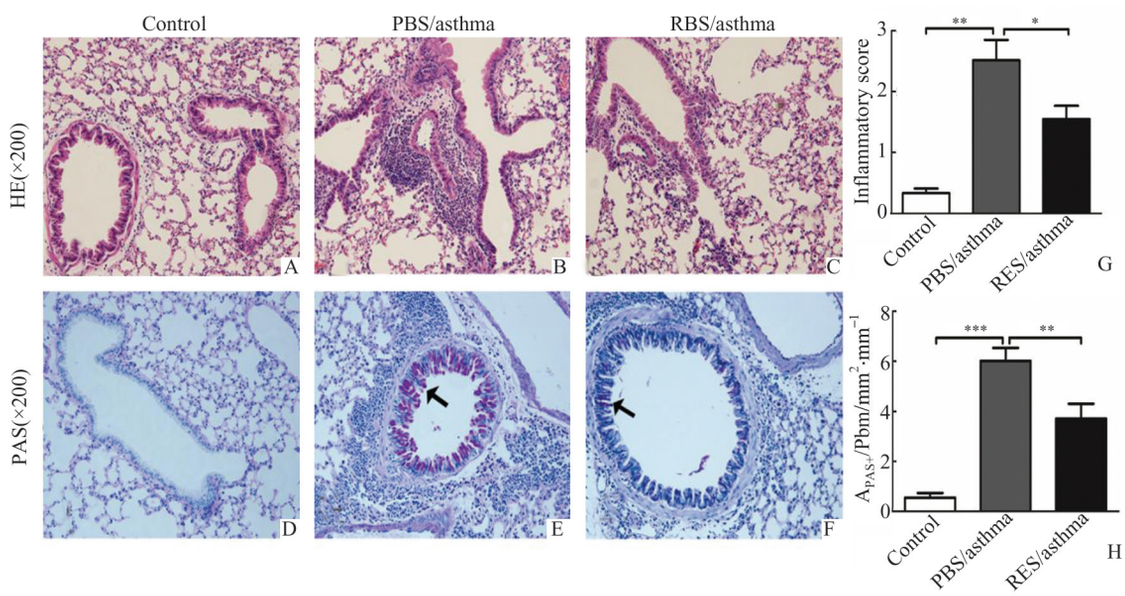


图 2　各组小鼠肺组织病理形态学比较（×200）

A～C. 各组 HE 染色图片；D～F. 各组 PAS 染色图片；G. 肺组织炎症病理学评分；H. A_{PAS+}/Pbm 测定结果；Control：对照组；PBS/asthma：PBS 干预哮喘组；RES/asthma：白芦藜醇干预哮喘组；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

2.4　RES 对哮喘小鼠肺组织树突状细胞数量及共刺激分子表达的影响　与对照组小鼠相比，PBS/哮喘组小鼠 LDCs 数量百分比升高，表面共刺激分子（CD40、CD86、CD80、MHC Ⅱ）表达上调（$P<0.01$）；与 PBS/哮喘组小鼠相比，RES/哮喘组小鼠 LDCs 数量百分比降低，表面共刺激分子表达下调（$P<0.01$），见图 4。

2.4　RES 对哮喘小鼠肺组织转录因子 T-bet、GATA-3、RORγt 及 Foxp3 mRNA 表达的影响　与对照组小鼠相比，PBS/哮喘组肺组织中 GATA-3、RORγt mRNA 表达量升高（$P<0.01$），T-bet、Foxp3 mRNA 表达量降低（$P<0.01$）；与 PBS/哮喘组小鼠相比，RES/哮喘组小鼠肺组织中 GATA-3 和 RORγt mRNA 表达量降低（$P<0.05$），T-bet 和 Foxp3 mRNA 表达量升高（$P<0.01$）。见图 5。

2.5　RES 对哮喘小鼠 Th2 和 Th17 反应的影响　与对照组小鼠相比，PBS/哮喘组肺组织 Th2、Th17 细胞数量百分比升高（$P<0.01$），Th1、Treg 细胞数量百分比降低（$P<0.01$）；与 PBS/哮喘组小鼠相比，RES/哮喘组小鼠肺组织 Th2、Th17 细胞数量百

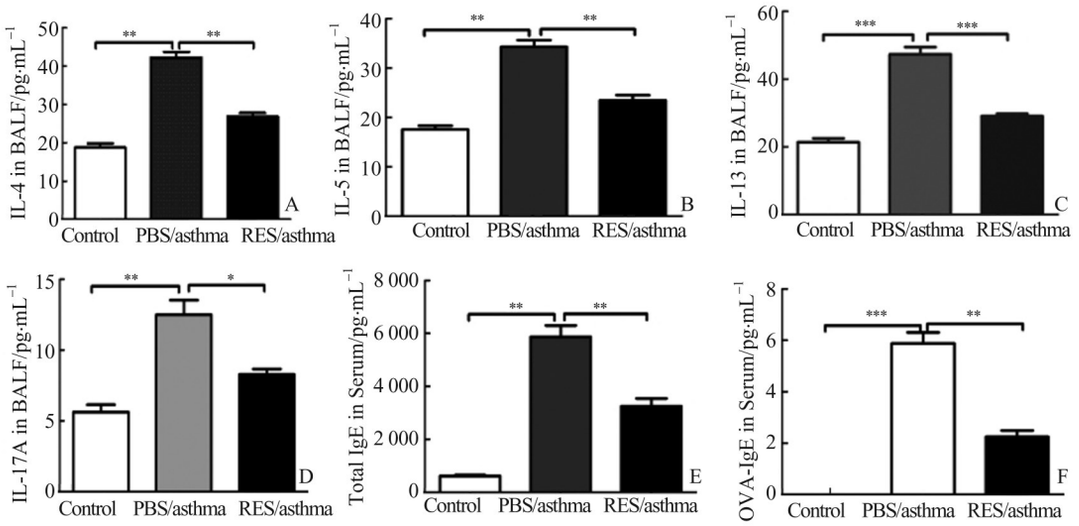


图3 各组小鼠BALF中IL-4、IL-5、IL-13、IL-17A因子和血清中Total-IgE及OVA-IgE表达水平

A～D. BALF中IL-4、IL-5、IL-13、IL-17A表达水平；E、F. 血清中Total-IgE、OVA-IgE表达水平；control：对照组；PBS/asthma：PBS干预哮喘组；RES/asthma：白芦藜醇干预哮喘组；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

分比降低($P<0.01$)，Th1、Treg细胞数量百分比相应升高($P<0.01$)。见图6。

3 讨论

气道慢性炎症参与支气管哮喘的发病，其中氧化应激是其主要发病机制之一。RES是植物中产生的一种非黄酮类多酚类有机化合物，通过清除自由基、阻止炎症细胞产生活性氧，发挥抗炎、抗癌、抗氧化等作用[14-15]。因此，我们推测RES可能与哮喘的发生发展有着密切的联系。

支气管哮喘是一种复杂的异质性疾病，涉及多种结构细胞、免疫细胞及炎症细胞，如上皮细胞、肥大细胞、平滑肌细胞、T淋巴细胞、嗜酸粒细胞和中性粒细胞等[16]。本研究表明，RES干预组小鼠肺泡灌洗液炎症细胞总数、巨噬细胞及淋巴细胞明显减少，这与邹进晶等[13]研究相一致。

支气管哮喘的主要病理特征为气道炎症加重、胶原沉积、杯状细胞计数及黏液分泌增多[7]。AICH等[11]研究表明RES可减轻哮喘小鼠的慢性气道炎症、降低黏液高分泌、减少气道重塑及气道高反应性。本研究结果显示，与PBS/哮喘组相比，RES/哮喘组小鼠气道壁明显变薄、气道壁和血管周围炎症细胞明显减少、气道上皮杯状细胞数量明显减少及黏液分泌增多，PAS^{+}杯状细胞标准化面积(A_{PAS+}/Pbm)及肺组织炎症病理评分显著低于哮喘组。因此，基于A_{PAS+}/Pbm的病理和肺组织炎症评分，我们推测RES可显著降低哮喘小鼠气道炎症，但其具体作用机制尚不清楚。

哮喘免疫炎症反应是原始T淋巴细胞转化为成熟T淋巴细胞并产生淋巴细胞因子的过程，分为Th2型和非Th2型哮喘。既往研究[17]表明哮喘主要由Th17和Th2产生的炎症反应介导，主要分泌的核心因子包括IL-17A和IL-4、IL-5、IL-13，高水平的血清OVA-IgE和总IgE分泌也是其主要特征之一。研究[18]表明，Th2炎性因子(IL-4、IL-5、IL-13)在维持哮喘气道炎症、重塑中起重要作用，包括气道高反应性、气道重塑、T淋巴细胞分化、诱导嗜酸粒细胞聚集和黏液高分泌。本研究中，PBS干预对照组血清中未检测到OVA特异性IgE，PBS/哮喘组血清总IgE水平及OVA特异性IgE、BALF中IL-17A、IL-4、IL-5、IL-13明显升高，然而，RES干预哮喘组血清中OVA特异性IgE、总IgE及BALF中IL-17A、IL-4、IL-5、IL-13水平均显著降低，这些研究证实了我们的推测，RES可以通过抑制T淋巴细胞因子分泌减轻哮喘小鼠气道炎症。

研究[19-20]表明，Th1/Th2和Th17/Treg比例失衡导致哮喘气道炎症加重。树突状细胞和T淋巴细胞是哮喘气道慢性炎性主要参与细胞[21]。研究[22]表明，哮喘患者存在免疫功能障碍，分化方向紊乱，导致Th0向Th2和Th17细胞分化。本研究表明，与PBS/哮喘组相比，RES/哮喘组增加了Th1和Treg的百分比，降低了Th2和Th17的百分比。因此，我们推测RES可以通过直接抑制Th2和Th17反应，或者通过阻止LDCs向Th0呈递过敏原并诱导其分化为Th2和Th17细胞，从而抑制哮喘

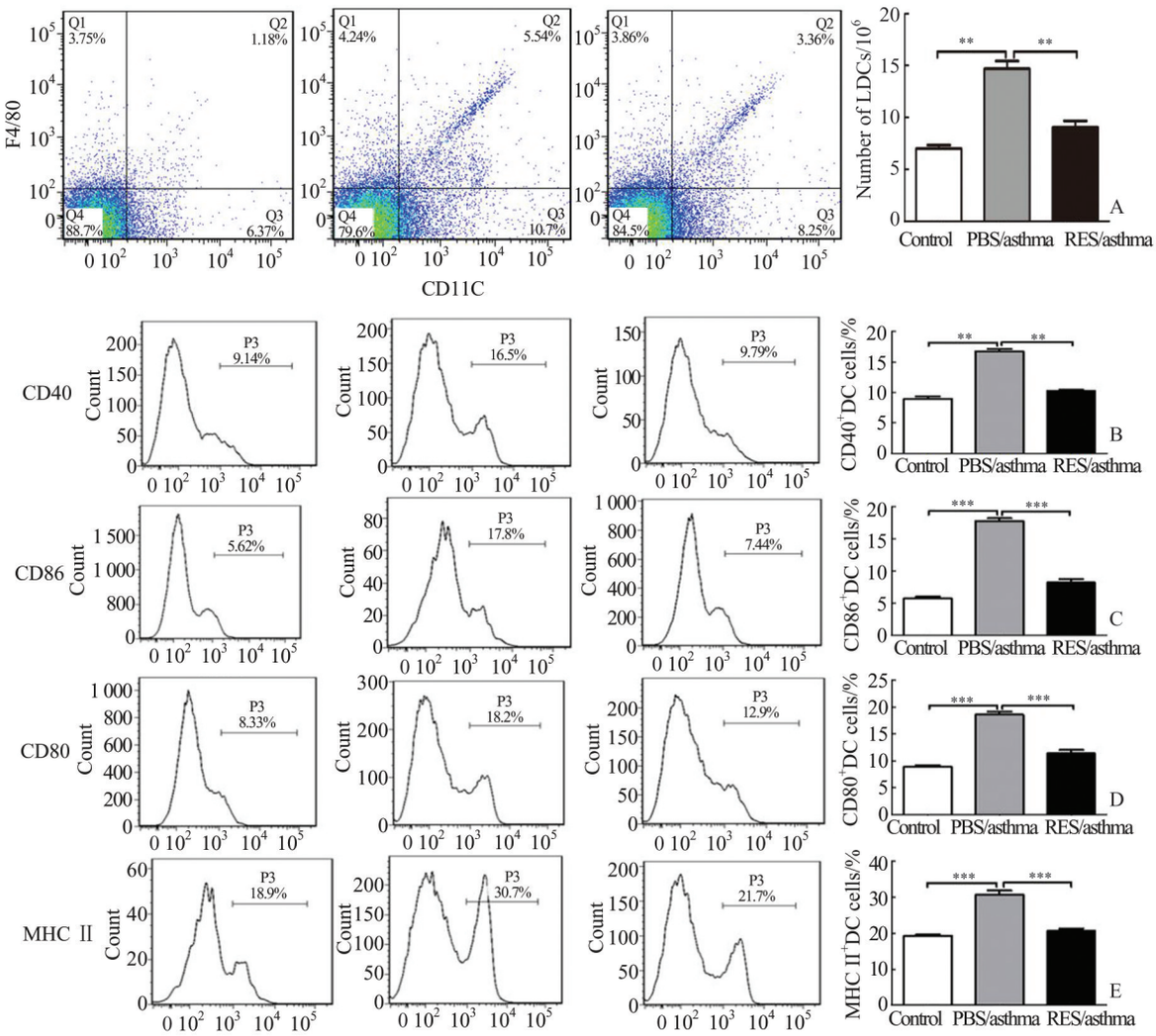


图 4　各组小鼠 LDCs 数量及共刺激分子表达

A. LDCs 数量百分比；B. CD40 表达水平；C. CD86 表达水平；D. CD80 表达水平；E. MHC Ⅱ表达水平；control：对照组；PBS/asthma：PBS 干预哮喘组；RES/asthma：白芦藜醇干预哮喘组；$^{**}P<0.05$，$^{***}P<0.001$

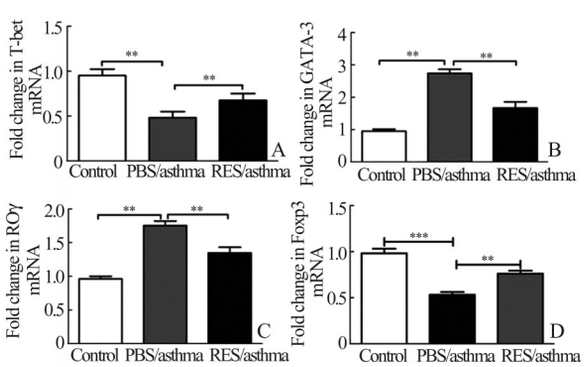


图 5　各组小鼠肺组织中 T-bet、GATA-3、RORγt 及 Foxp3 mRNA 表达

A. T-bet mRNA；B. GATA-3 mRNA；C. RORγt mRNA；D. Foxp3 mRNA；control：对照组；PBS/asthma：PBS 干预哮喘组；RES/asthma：白芦藜醇干预哮喘组；$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

气道炎症。本研究还证实，RES 可减少哮喘小鼠 LDCs 数量，下调树突状细胞表面共刺激分子（CD40、CD80、CD86、MHC Ⅱ）的表达；这可能与 RES 通过下调抗原提呈细胞表面的共刺激分子抑制 DCs 的成熟分化、抗原提呈功能和 T 细胞免疫应答有关。因此，推测 RES 可能是通过抑制 DCs 功能成熟来阻止哮喘小鼠的 Th2 和 Th17 反应。

综上，本研究支气管哮喘小鼠模型特征：气道炎症加重，气道高反应性升高，炎症细胞因子和血清 IgE 水平升高，Th2 和 Th17 反应激活。RES 可缓解气道炎症、降低高黏液分泌及减少炎性细胞因子分泌。RES 可能通过阻止 DCs 成熟抑制哮喘小鼠 Th2 和 Th17 的反应。本研究局限性：样本量较小，研究深度不够，后续还需深入探讨所作用的通路。

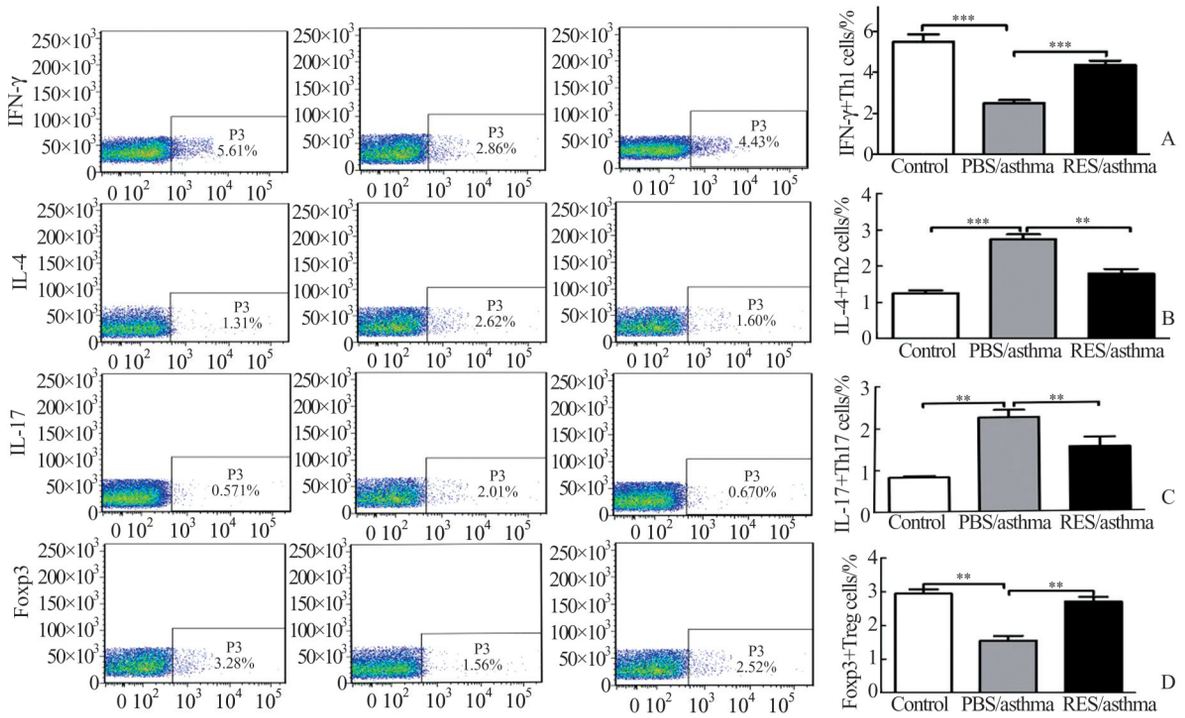


图6 各组哮喘小鼠肺组织中Th2和Th17的数量

A. Th1细胞百分比;B. Th2细胞百分比;C. Th17细胞百分比;D. Treg细胞百分比;control:哮喘组;PBS/asthma:PBS干预哮喘组;RES/asthma:白芦藜醇干预哮喘组;$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$

参考文献

[1] POSADA-DUQUE R A, BARRETO G E, CARDONA-GOMEZ G P. Protection after stroke: Cellular effectors of neurovascular unit integrity[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 231.

[2] RAJVANSHI N, KUMAR P, GOYAL J P. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update[J]. Indian Pediatrics, 2024, 61(8):781-786.

[3] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors[J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 373-384.

[4] HAMID Q, TULIC M. Immunobiology of asthma[J]. Annu Rev Physiol, 2009, 71: 489-507.

[5] HOLGATE S T, ARSHAD H S, ROBERTS G C, et al. A new look at the pathogenesis of asthma[J]. Clin Sci (Lond), 2009, 118(7): 439-450.

[6] LLOYD C M, HESSEL E M. Functions of T cells in asthma: More than just Th2 cells[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 838-848.

[7] NEWCOMB D C, PEEBLES R S. Th17-mediated inflammation in asthma[J]. Curr Opin Immunol, 2013, 25(6): 755-760.

[8] TENERO L, PIAZZA M, ZANONI L, et al. Antioxidant supplementation and exhaled nitric oxide in children with asthma[J]. Allergy Asthma Proc, 2016, 37(1): e8-e13.

[9] 赵光举, 李声琴, 洪广亮, 等. 白藜芦醇对百草枯中毒小鼠肺损伤的干预及机制[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(1): 33-37.
ZHAO G J, LI S Q, HONG G L, et al. The effect of resveratrol on paraquat-induced acute lung injury in mice and its mechanism[J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(1): 33-37.

[10] LIU X J, BAO H R, ZENG X L, et al. Effects of resveratrol and genistein on nuclear factor-κB, tumor necrosis factor-α and matrix metalloproteinase-9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 4266-4272.

[11] AICH J, MABALIRAJAN U, AHMAD T, et al. Resveratrol attenuates experimental allergic asthma in mice by restoring inositol polyphosphate 4 phosphatase (INPP4A) [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 438-443.

[12] LEE M, KIM S, KWON O K, et al. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(4): 418-424.

[13] 邹进晶, 查干, 王有娜, 等. 白藜芦醇对哮喘小鼠气道炎症及肺组织高迁移率族蛋白B1和基质金属蛋白酶-9表达的影响[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 511-514.
ZOU J J, ZHA G, WANG Y N, et al. Effects of res-

veratrol on airway inflammation and expression of high mobility group protein B1 and matrix metalloproteinase-9 in lung tissue of asthmatic mice[J]. J Clin Intern Med, 2020, 37(7): 511-514.

[14] CONTE E, FAGONE E, FRUCIANO M, et al. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of resveratrol in the lung[J]. Histol Histopathol, 2015, 30(5): 523-529.

[15] DAS S, DAS D. Anti-inflammatory responses of resveratrol[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2007, 6(3): 168-173.

[16] PAN Y, QIN Y, QV N. Mendelian randomization analysis of immune cells and asthma[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2024, 38(6):5105-5115.

[17] VASILIOU J E, LUI S, WALKER S A, et al. Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease[J]. Allergy, 2014, 69(10): 1380-1389.

[18] HART K M, CHOY D F, BRADDING P, et al. Accurately measuring and modeling Th2 and Th17 endotypes in severe asthma[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(4): 91.

[19] HOU X X, WAN H Y, AI X Y, et al. Histone deacetylase inhibitor regulates the balance of Th17/Treg in allergic asthma[J]. Clin Respir J, 2016, 10(3): 371-379.

[20] HE X L, WU W, LU Y, et al. Effect of interleukin-33 on Th1/Th2 cytokine ratio in peripheral lymphocytes in asthmatic mice[J]. Chin Med J, 2014, 127(8): 1517-1522.

[21] VROMAN H, BERGEN I M, VAN HULST J A C, et al. TNF-α-induced protein 3 levels in lung dendritic cells instruct Th2 or Th17 cell differentiation in patients with eosinophilic or neutrophilic asthma[J]. J Allergy Clin Immuonl, 2018, 141(5):1620-1633.

[22] KIM H J, PARK S O, BYEON H W, et al. T cell-intrinsic miR-155 is required for Th2 and Th17-biased responses in acute and chronic airway inflammation by targeting several different transcription factors[J]. Immunology, 2022, 166(3): 357-379.

（2024-06-12 收稿）
编辑　沈建国