

哮喘治疗中 β_2 -AR激动药诱发受体脱敏的发生机制及预防进展[△]

段俊亚^{1,2*}, 张岩^{1,2#}, 宋桂华¹, 陈小松¹, 郭彦荣¹, 周璇², 陈新颖²(1. 河南中医药大学第一附属医院儿科医院, 郑州 450003; 2. 河南中医药大学儿科医学院, 郑州 450003)

中图分类号 R974+3; R562.2+5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)15-1910-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.19



摘要 β_2 -肾上腺素受体(β_2 -AR)激动药作为治疗支气管哮喘(以下简称“哮喘”)的一线药物,在临床中广泛应用,然而长期使用可导致 β_2 -AR脱敏,降低其临床疗效,致使部分哮喘患者症状控制欠佳。 β_2 -AR激动药引起 β_2 -AR脱敏的机制主要包括慢速脱敏(与气道黏膜 β_2 -AR密度减小有关)和快速脱敏(与刺激性G蛋白脱耦联机制有关)。环磷酸腺苷(cAMP)-蛋白激酶A和cAMP-cAMP激活的交换蛋白信号通路与 β_2 -AR脱敏过程关系密切。糖皮质激素、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动药、ASM-024、中药单药及成方等与 β_2 -AR激动药联合使用时能改善 β_2 -AR的敏感性,从而更好地控制哮喘症状。

关键词 支气管哮喘; β_2 -肾上腺素受体激动药;脱敏;发生机制;预防作用

Mechanism and prevention progress of receptor desensitization induced by β_2 -AR agonists in the treatment of asthma

DUAN Junya^{1,2}, ZHANG Yan^{1,2}, SONG Guihua¹, CHEN Xiaosong¹, GUO Yanrong¹, ZHOU Xuan², CHEN Xinying²
(1. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT β_2 -adrenergic receptor (β_2 -AR) agonists are widely used as first-line drugs in the treatment of bronchial asthma (hereinafter referred to as “asthma”), but long-term use can lead to β_2 -AR desensitization and reduce its clinical efficacy, resulting in poor symptom control of some asthma patients. The mechanism of β_2 -AR desensitization induced by β_2 -AR agonists mainly includes slow hyposensitization (related to the decrease of β_2 -AR density in airway mucosa) and rapid hyposensitization (related to the mechanism of stimulatory G protein decoupling). Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-protein kinase A and cAMP-exchange protein activated by cAMP signaling pathways are closely related to β_2 -AR desensitization. Glucocorticoids, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists, ASM-024, Chinese medicine monotherapies and formulations, when combined with β_2 -AR agonists, can improve the sensitivity of β_2 -AR, so as to better control asthma symptoms.

KEYWORDS bronchial asthma; β_2 -adrenergic receptor agonists; desensitization; mechanism of occurrence; prevention effect

支气管哮喘(以下简称“哮喘”)是一种常见的慢性炎症性疾病,主要影响呼吸系统,严重危害患者身心健康。据统计,哮喘的发病率日益升高,我国20岁以上成人中表现有喘息症状的哮喘患病率达4.2%^[1]。 β_2 -肾上腺素受体(β_2 -adrenergic receptor, β_2 -AR)激动药吸入治疗是哮喘急性发作期的主要治疗方式^[2],临床应用广泛,但

长期使用可使气道黏膜 β_2 -AR数目减少,导致患者对 β_2 -AR激动药的敏感度降低,这一结果称为 β_2 -AR脱敏,是哮喘难以控制的主要原因之一^[3]。因此,研究哮喘患者 β_2 -AR脱敏的发生机制,将有助于深入理解哮喘的病理生理过程,为哮喘的精准治疗提供重要的理论基础。本研究对哮喘 β_2 -AR脱敏发生机制及预防方式等进行综述,以期对哮喘的临床治疗提供依据。

1 β_2 -AR的结构、分布与功能

β_2 -AR属于G蛋白受体家族,包括 β_1 -AR、 β_2 -AR和 β_3 -AR 3种亚型,受肾上腺素和去甲肾上腺素的调控^[4]。其中, β_2 -AR是一种完整的膜蛋白,系单个多肽链,由413个氨基酸组成,分子量为6 400 Da,拥有7个跨膜的 α -螺旋;其内部有3个环形结构和羟基末端,外部由3个环形

[△]基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.81873338);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(No.LHGJ20230687);河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(No.HSRP-DFCTCM-2023-8-26)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治儿童呼吸系统疾病。E-mail: 1915672986@qq.com

#通信作者 副主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:中西医结合治疗小儿呼吸系统疾病。电话: 0371-66211112。E-mail: zhangyan6905@126.com

结构及氨基末端组成;其跨膜区与配基的结合相关,而胞浆区则通过与刺激性G蛋白(stimulatory G protein, Gs)的相互作用,进行关键的调节过程^[5]。 β_2 -AR在人体分布广泛,且各有独特的作用:在口腔可作为疾病的预后预测指标^[6];在肝细胞中可作为肝癌预后复发的生物学标志物^[7];在许多肾脏亚单位(如肾近端小管、肾小球及足细胞)中可作为肾脏病的治疗靶点^[8];在心肌细胞中,可促进单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等的分泌增加,从而引发心脏炎症并致使心脏结构和功能发生变化^[9];在肺部,其主要存在于气管平滑肌细胞中,也存在于上皮细胞、内皮细胞、肥大细胞等细胞中,从而参与调节气道收缩和液体清除等功能^[10-11]。另有研究表明, β_2 -AR在脑部海马、乳腺癌细胞、结肠黏膜、骨组织等人体组织和细胞中均有不同程度的表达,参与相关疾病的发生发展过程,影响预后^[12-15]。总之, β_2 -AR是重要的膜蛋白,在人体多个器官中都有表达,并发挥着重要的作用,对其进行研究具有广泛的意义,不仅可以促进基础医学的发展,在新药研发方面也有积极的作用。

2 哮喘过程中 β_2 -AR表达异常的原因

人体呼吸道搭载的受体主要是 β -AR,其中90%以上为 β_2 -AR,其主要分布在平滑肌细胞中,且其密度从气管、支气管一直到末梢细支气管呈逐级增大趋势。正常情况下, β_2 -AR依靠循环血中单胺类神经递质儿茶酚胺类激素的刺激,维持气道的舒张状态^[16];而当哮喘患者处于急性发作期时, β_2 -AR会出现数目或功能异常,导致 β_2 -AR脱敏。其原因如下:(1)哮喘患者因长期使用 β_2 -AR激动药可能导致 β_2 -AR的表达和功能发生变化,从而影响该类药物对支气管舒张的效果^[17]。(2)哮喘患者因过敏反应或者呼吸道感染导致平滑肌细胞表达的 β_2 -AR的数目减少或者血中儿茶酚胺类激素分泌减少,出现气道痉挛,导致哮喘的发生。(3) β -AR转变成了 α -AR。动物实验表明,与正常小鼠相比,哮喘模型小鼠肺组织中 α -AR数目增多, β -AR数目减少, α -AR与 β -AR的比值升高了2.5倍;而将哮喘模型小鼠的淋巴细胞与糖皮质激素共培养后,该比值可恢复到正常水平^[18]。由此而知,如果能够抑制哮喘患者 β -AR向 α -AR转化或者实现 α -AR转化为 β -AR,可以有效减少 β -AR脱敏。(4)哮喘患者由于免疫异常、炎症干扰、遗传及环境刺激致使机体免疫系统失衡,产生针对 β_2 -AR的抗体,并对自身 β_2 -AR进行破坏,导致气道黏膜 β_2 -AR功能下降,从而出现气道高反应性及 β_2 -AR脱敏,致使患者产生气道痉挛以及耐药反应,进而导致哮喘的发作甚至难以控制^[19]。通过深入探索以上机制,可以为开发更有效的哮喘治疗药物提

供理论支持,进而为哮喘的控制提供新型治疗药物。

3 β_2 -AR激动药引起 β_2 -AR脱敏的机制

β_2 -AR激动药作为一种高效的支气管扩张药物,能够对由不同介质诱发的支气管痉挛症状发挥有效的舒缓作用;但长期反复用药可能使支气管对各种刺激的反应性增高,导致哮喘发作加剧,并引发耐药性。该耐药性的产生是由于 β_2 -AR反复暴露于 β_2 -AR激动药,从而导致受体脱敏^[20-21],其主要原因包括 β_2 -AR和Gs脱偶联以及 β_2 -AR数目改变。

β_2 -AR脱敏包括以下2种机制:(1)慢速脱敏。这主要与气道黏膜中的 β_2 -AR密度减小有关。其主要作用机制为哮喘患者与 β_2 -AR激动药接触一段时间后,细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平升高,从而促进Gs与 β_2 -AR基因3'非编码区的不稳定序列(AUUUA重复序列)结合,进而降低 β_2 -AR mRNA的稳定性。这种变化导致 β_2 -AR合成减少、降解增加,使得气道黏膜中的 β_2 -AR密度减小^[21]。(2)快速脱敏。这与G蛋白脱偶联机制有关。蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和 β -AR激酶是磷酸化 β_2 -AR的主要激酶,其可通过对 β_2 -AR特定位点的磷酸化,导致 β_2 -AR与Gs的偶联全部或部分损失。当体内出现高浓度的 β_2 -AR激动药时, β_2 -AR会发生磷酸化,并与 β -抑制蛋白结合,从而抑制Gs的信号转导过程,导致Gs- β_2 -AR的脱偶联,并导致 β_2 -AR的敏感性在短时间内降低,使 β_2 -AR激动药对哮喘的治疗效果明显减弱^[21]。另外,相关研究发现,巯基亚硝基化是 β_2 -AR信号转导的中心机制,其可以在没有传统激动药的情况下单独驱动 β_2 -AR发生脱敏,主要表现为 β_2 -AR Cys265位点处的巯基亚硝基化可以促进细胞脱敏和/或脱敏后的内化,致使 β_2 -AR脱敏^[22]。

4 β_2 -AR脱敏与哮喘信号通路的关系

哮喘的发生与多条信号通路密切相关^[23],这些通路参与了炎症介质的释放、气道痉挛及气道重塑过程,影响着哮喘的进程。部分信号通路与 β_2 -AR脱敏过程亦关系密切,如cAMP-PKA信号通路与cAMP-cAMP激活的交换蛋白(exchange protein activated by cAMP, EPAC)信号通路等。

cAMP-PKA信号通路在 β_2 -AR激动药诱导气道平滑肌舒张过程中发挥着关键作用^[24]。 β_2 -AR激动药与气道平滑肌细胞的Gs偶联受体发生特异性结合后,可通过PKA的经典信号途径引发多种效应分子的磷酸化反应,最终使得气道平滑肌舒张,从而改善哮喘相关症状。 β_2 -AR的脱敏与cAMP-PKA信号通路密切相关,具体如下:(1) β_2 -AR激动药配体与 β_2 -AR结合后,通过激活细胞内的cAMP-PKA信号通路,使得细胞中的cAMP水平升高,进而引起活化的PKA对 β_2 -AR的丝氨酸和苏氨酸残

基进行磷酸化修饰,导致 β_2 -AR与Gs脱偶联,进而引起 β_2 -AR脱敏。(2)当细胞内cAMP水平升高时,可以激活PKA;当炎症介质或其他刺激因素活化PKA时, β_2 -AR也可以发生磷酸化,从而导致“异源性脱敏”现象。(3)细胞内cAMP水平升高时,会使 β_2 -AR mRNA的稳定性下降, β_2 -AR数目明显减少,从而导致 β_2 -AR敏感性降低。在这一过程中,PKA及细胞质尾区的酪氨酸残基都发挥了重要作用^[21]。

EPAC是一种由cAMP直接活化的鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide-exchange factor, GEF),因而又称cAMP-GEF。EPAC作为cAMP下游信号因子,可以单独或与PKA协同实现调控细胞黏附、凋亡、纤维化、增殖以及分化等诸多效应^[25]。研究表明, β_2 -AR激动药可通过cAMP-EPAC信号通路,对下游胞外信号调节激酶1/2与磷酸肌醇信号通路产生阻断作用,进而抑制气道平滑肌细胞的增殖与迁移;当EPAC过度活化时,可导致 β_2 -AR磷酸化,也可使Gs脱偶联,从而使 β_2 -AR脱敏^[26]。

5 β_2 -AR脱敏的预防

目前,虽然在临床应用中尚无特效的方法来控制在 β_2 -AR脱敏-复敏过程,但糖皮质激素、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR γ)激动药、ASM-024(一种哌嗪类化合物,可激活烟碱受体,促进 β_2 -AR介导平滑肌松弛,对哮喘有潜在疗效)等药物与 β_2 -AR激动药联合使用时可改善 β_2 -AR的敏感性,从而更好地控制哮喘症状。此外,随着国内外对中医药研究的不断深入,中医药在哮喘治疗及 β_2 -AR脱敏的预防中也扮演着重要角色。

作为临床常用药物,糖皮质激素能上调气道 β_2 -AR的表达,同时能调节激素和 β_2 -AR之间的偶联,使得 β_2 -AR脱敏速度减慢或不发生脱敏^[27]。对于哮喘缓解期及慢性阻塞性肺疾病患者,建议采用长效 β_2 -AR激动药和糖皮质激素联合吸入进行治疗。该治疗方法已被证实可以有效控制患者的哮喘症状,提高患者的肺功能和生活质量,并降低哮喘急性加重的频率和严重程度,但作用机制尚不明确^[28]。近年来的一系列研究发现,茶碱类药物能抑制体内磷酸二酯酶活性,增加cAMP在细胞内的含量,减小支气管平滑肌张力,使气道扩张,从而上调 β_2 -AR的表达,表现为 β_2 -AR增敏作用^[17]。PPAR γ 激动药能逆转 β_2 -AR持续活化所导致的敏感性下调,这可能与“储备受体”的存在,或者PPAR γ 信号通路与 β_2 -AR信号通路之间存在相互影响有关^[19]。PPAR γ 激动药不仅可以增强 β_2 -AR激动药的治疗效果,还有利于减少后者长期使用可能带来的严重不良后果,为哮喘提供了新的治疗策略^[29]。ASM-024可诱导 β_2 -AR脱敏后的气管松弛,

并能通过不同靶点和信号通路调节松弛的平滑肌;其与吸入性 β_2 -AR激动药联合使用时,对长期使用 β_2 -AR激动药引起气道反应性降低的患者有潜在的临床益处^[30]。另有研究表明,对哮喘小鼠 β_2 -AR进行基因(Cys265ser)敲除后,可有效阻止 β_2 -AR的巯基亚硝基化,从而减少哮喘小鼠 β_2 -AR的脱敏及内化,降低其气道高反应性及炎症因子[白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-9、IL-10、IL-13、 γ 干扰素]的表达水平^[31]。另外,理论上抗胆碱能药物与 β_2 -AR激动药联合应用可以增强支气管的舒张作用,但关于其是否能够防治 β_2 -AR脱敏,仍需进一步研究^[32-33]。

中医药在防治哮喘中有着积极的作用,其单药或者复方均可有效地预防 β_2 -AR脱敏。如补肾阳药鹿角片、肉苁蓉、巴戟天、鹅管石、熟附片、肉桂均能上调哮喘大鼠肺组织中 β_2 -AR mRNA的表达^[34-35]。甘草活性成分甘草酸可以阻止 β_2 -AR的内化,稳定细胞膜表面 β_2 -AR的数量,保护 β_2 -AR的功能^[35];当使用 β_2 -AR激动药时,细胞中cAMP的含量增加,而甘草次酸可以使处于活化状态的 β_2 -AR数量增加,进而增强相关信号通路的转导效果^[36],从而改善 β_2 -AR脱敏。本课题组通过临床观察还发现,使用小青龙汤治疗 β_2 -AR激动药不敏感的哮喘患儿有着良好的疗效;而后通过动物实验成功复制了 β_2 -AR脱敏哮喘小鼠模型^[37],在此基础上发现小青龙汤可增加模型小鼠肺组织中 β_2 -AR的含量,并能够影响 β_2 -AR脱敏过程中重要细胞因子G蛋白偶联受体激酶2、 β -抑制蛋白的数量及其mRNA的表达,从而抑制 β_2 -AR脱敏^[38]。

6 结语

β_2 -AR脱敏是部分哮喘患者未能控制病情的主要原因之一,其机制涉及慢速脱敏(与气道黏膜 β_2 -AR密度减小有关)和快速脱敏(与G蛋白脱偶联机制有关)。cAMP-PKA和cAMP-EPAC信号通路与 β_2 -AR脱敏过程关系密切。糖皮质激素、PPAR γ 激动药、ASM-024、中药单药及复方等与 β_2 -AR激动药联合使用时能改善 β_2 -AR的敏感性,从而更好地控制哮喘症状。相信随着医疗水平的提高,在不久的将来一定会有更好的药物来应对 β_2 -AR脱敏,从而提高哮喘的临床控制率。

参考文献

- [1] 刘海曼,黄克武,王辰.基于标准问卷的支气管哮喘流行病学[J].中华结核和呼吸杂志,2024,47(1):81-86.
LIU H M, HUANG K W, WANG C. Epidemiology of asthma based on the standard questionnaire[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2024, 47(1):81-86.
- [2] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: 2020 update[EB/OL]. (2022-

- 05-25)[2023-08-15].<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>.
- [3] DOYMAZ S, SCHNEIDER J. Safety of terbutaline for treatment of acute severe pediatric asthma[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2018, 34(5):299-302.
- [4] KATSAROU M S, KARATHANASOPOULOU A, ANDRIANOPOULOU A, et al. Beta 1, beta 2 and beta 3 adrenergic receptor gene polymorphisms in a Southeastern European population[J]. *Front Genet*, 2018, 9:560.
- [5] WENDELL S G, FAN H, ZHANG C. G protein-coupled receptors in asthma therapy: pharmacology and drug action[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(1):1-49.
- [6] 陶识丞, 刘诗奇, 张翀, 等. β_1 、 β_2 肾上腺素能受体在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 6(6):669-674.
- TAO S C, LIU S Q, ZHANG C, et al. Expression and clinical significance of β_1 and β_2 adrenergic receptors in oral squamous cell carcinoma tissues[J]. *Chin J Oncol Prev Treat*, 2020, 6(6):669-674.
- [7] 王靖, 徐芳, 杨孔. G 蛋白偶联受体研究进展[J]. *西南民族大学学报(自然科学版)*, 2020, 46(6):563-570.
- WANG J, XU F, YANG K. Research progress in G protein coupled receptors[J]. *J Southwest Minzu Univ Nat Sci Ed*, 2020, 46(6):563-570.
- [8] ARIF E, NIHALANI D. Beta 2-adrenergic receptor in kidney biology: a current prospective[J]. *Nephrology*, 2019, 24(5):497-503.
- [9] 孙艳艳, 田洪森, 程浩洋, 等. β_2 -肾上腺素能受体对心肌炎大鼠炎症因子的调节机制[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(12):1930-1934.
- SUN Y Y, TIAN H S, CHENG H Y, et al. Mechanism of β_2 -adrenergic receptors on inflammatory factors in rats with myocarditis[J]. *J Mol Diagn Ther*, 2021, 13(12):1930-1934.
- [10] TAN D W, WONG J L, TIE S T, et al. β_2 -adrenoceptor in obstructive airway diseases: agonism, antagonism or both? [J]. *World J Respirol*, 2014, 5(3):199.
- [11] KIM Y, HOU V, HUFF R D, et al. Potentiation of long-acting β_2 -agonist and glucocorticoid responses in human airway epithelial cells by modulation of intracellular cAMP[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):266.
- [12] XIE W Y, HE R H, ZHANG J, et al. β -blockers inhibit the viability of breast cancer cells by regulating the ERK/COX-2 signaling pathway and the drug response is affected by ADRB2 single-nucleotide polymorphisms[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1):341-350.
- [13] 李晓峰, 张悦, 李蕴, 等. β_2 肾上腺素能受体与黏蛋白 2 在大鼠结肠黏膜的共存[J]. *首都医科大学学报*, 2012, 33(2):193-197.
- LI X F, ZHANG Y, LI Y, et al. Co-expression of β_2 adrenoceptor and mucin 2 in rat colonic mucosa[J]. *J Cap Med Univ*, 2012, 33(2):193-197.
- [14] 赵军, 师建平, 董重阳, 等. 蒙药蓝刺头对绝经后骨质疏松症大鼠瘦素、 β_2 肾上腺素受体的影响[J]. *西部中医药*, 2021, 34(3):72-76.
- ZHAO J, SHI J P, DONG C Y, et al. Effects of Mongolian medicine Lancitou on leptin and β_2 adrenaline receptors of PMOP rats[J]. *West J Tradit Chin Med*, 2021, 34(3):72-76.
- [15] ZONG M M, ZHOU Z Q, JI M H, et al. Activation of β_2 -adrenoceptor attenuates sepsis-induced hippocampus-dependent cognitive impairments by reversing neuroinflammation and synaptic abnormalities[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:293.
- [16] 董宗祈. 支气管哮喘的肾上腺素能受体及其药物治疗[J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(6):373-375.
- DONG Z Q. Adrenergic receptors in bronchial asthma and their drug therapy[J]. *Chin J Pediatr*, 2001, 39(6):373-375.
- [17] 叶贤伟, 袁麟标, 张平, 等. β_2 -肾上腺素受体激动剂对支气管哮喘急性期患者 β_2 -受体功能的影响[J]. *现代医药卫生*, 2008, 24(3):347.
- YE X W, YUAN L B, ZHANG P, et al. Effect of β_2 -adrenoceptor agonist on β_2 -adrenoceptor function in patients with acute bronchial asthma[J]. *J Mod Med Health*, 2008, 24(3):347.
- [18] BARNES P J, DOLLERY C T, MACDERMOT J. Increased pulmonary alpha-adrenergic and reduced beta-adrenergic receptors in experimental asthma[J]. *Nature*, 1980, 285(5766):569-571.
- [19] GUPTA M K, ASOSINGH K, ARONICA M, et al. Defective re-sensitization in human airway smooth muscle cells evokes β -adrenergic receptor dysfunction in severe asthma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0125803.
- [20] MATERA M G, PAGE C P, CALZETTA L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(1):218-252.
- [21] 喻欣. β_2 -肾上腺素受体激动剂及其耐受性的进展[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(29):19-20.
- YU X. Progress in β_2 -adrenoceptor agonists and their tolerance[J]. *Guide China Med*, 2017, 15(29):19-20.
- [22] DESHPANDE D A, PENN R B. A cryptic mode of GPCR regulation revealed[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(11):900-901.
- [23] 石慧莉, 杨一民, 王珊珊, 等. 哮喘相关信号通路的研究

现状[J]. 医学信息, 2022, 35(1): 50-53.

SHI H L, YANG Y M, WANG S S, et al. Research status of asthma related signaling pathways[J]. J Med Inf, 2022, 35(1): 50-53.

- [24] IPPOLITO M, PASCALI F D, HOPFINGER N, et al. Identification of a β -arrestin-biased negative allosteric modulator for the β_2 -adrenergic receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(31): e2302668120.
- [25] CHEN Y F, HUANG G, WANG Y M, et al. Exchange protein directly activated by cAMP (EPAC) protects against airway inflammation and airway remodeling in asthmatic mice[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 285.
- [26] 陈毅斐, 杨炯, 高亚东. cAMP-EPAC信号通路在支气管哮喘气道平滑肌细胞中的功能调控[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(19): 1498-1503.
- CHEN Y F, YANG J, GAO Y D. The potential role of cAMP-EPAC signaling pathway in functional regulation of airway smooth muscle cells[J]. Int J Respir, 2014, 34(19): 1498-1503.
- [27] 杨帆. 部分激动剂或完全激动剂调节 β_2 肾上腺素受体脱敏的结构基础[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2020.
- YANG F. Structural basis of partial or full agonist regulation of β_2 adrenergic receptor desensitization[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2020.
- [28] AMEGADZIE J E, GAMBLE J M, FARRELL J, et al. Risk of all-cause mortality or hospitalization for pneumonia associated with inhaled β_2 -agonists in patients with asthma, COPD or asthma-COPD overlap[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 364.
- [29] STARK J M, COQUET J M, TIBBITT C A. The role of PPAR γ in allergic disease[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2021, 21(11): 45.
- [30] ISRAËL-ASSAYAG E, BEAULIEU M J, CORMIER Y. ASM-024, a piperazinium compound, promotes the *in vitro* relaxation of β_2 -adrenoreceptor desensitized tracheas [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120095.
- [31] FONSECA F V, RAFFAY T M, XIAO K H, et al. S-nitrosylation is required for β_2 -AR desensitization and experimental asthma[J]. Mol Cell, 2022, 82(16): 3089-3102.e7.
- [32] 韩芳芳, 孙芳, 朱波. 复方异丙托溴铵联合压力调节容量控制通气对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼吸力学参数及膈肌功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(36): 42-45.
- HAN F F, SUN F, ZHU B. Effects of compound ipratropium bromide combined with pressure regulated volume control on respiratory mechanics parameters and diaphragm function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Res Pract, 2023, 8(36): 42-45.
- [33] 任丹阳, 涂彩霞, 李惠英, 等. ADRB2(rs1042713)基因多态性对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘患儿疗效的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3265-3270.
- REN D Y, TU C X, LI H Y, et al. Effects of ADRB2 (rs1042713) gene polymorphism on therapeutic efficacy of anticholinergic drugs in the treatment of refractory asthma pediatric patients[J]. China Pharm, 2019, 30(23): 3265-3270.
- [34] 陈福将, 吴超雄, 何丽丹, 等. 吸入用复方异丙托溴铵溶液雾化吸入治疗儿童哮喘急性发作的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(11): 1523-1527.
- CHEN F J, WU C X, HE L D, et al. Clinical study on the treatment of acute asthma attack in children by atomizing inhalation of compound ipratropium bromide solution[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(11): 1523-1527.
- [35] 石倩. 甘草次酸与 β_2 肾上腺素受体激动剂协同增效作用的分子机理研究[D]. 天津: 南开大学, 2011.
- SHI Q. Study on the molecular mechanism of synergistic effect between glycyrrhetic acid and β_2 adrenergic receptor agonists[D]. Tianjin: Nankai University, 2011.
- [36] NI Q Q, GAO Y X, YANG X Z, et al. Analysis of the network pharmacology and the structure-activity relationship of glycyrrhizic acid and glycyrrhetic acid[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1001018.
- [37] 张岩, 宋桂华, 于素平, 等. β_2 -AR减敏脱敏哮喘小鼠模型的建立及验证[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(4): 274-278, 287.
- ZHANG Y, SONG G H, YU S P, et al. Establishment and verification of the β_2 -AR desensitization asthma mice model[J]. J Hainan Med Univ, 2023, 29(4): 274-278, 287.
- [38] 张岩, 宋桂华, 于素平, 等. 小青龙汤对 β_2 肾上腺素能受体减敏脱敏哮喘小鼠RhoGDI/GRK/ β -arrestin信号传导的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 9(1): 29-34, I0014.
- ZHANG Y, SONG G H, YU S P, et al. Effect of Xiaoqinglong decoction on RhoGDI/GRK/ β -arrestin signal transduction in β_2 -AR desensitized asthmatic mice[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 9(1): 29-34, I0014.

(收稿日期: 2023-11-17 修回日期: 2024-06-12)

(编辑: 胡晓霖)