

HemoHIM, kruidenpreparaat is ontwikkeld voor het herstel van het immuunsysteem. We onderzochten het ontstekingsremmende effect van HemoHIM op sigarettenrook (CS) en door lipopolysaccharide (LPS) geïnduceerd COPD-model (chronische obstructieve longziekte). Om COPD te induceren, werden C57BL / 6 muizen blootgesteld aan CS gedurende 1 uur per dag (acht sigaretten per dag) gedurende 4 weken en intranasaal ontvangen LPS op dag 26. HemoHIM werd toegediend aan muizen in een dosis van 50 of 100 mg / kg 1 uur vóór CS-belichting. HemoHIM verlaagde de ontstekingsceltelling en niveaus van tumornecrosefactorreceptor (TNF) - α , interleukine (IL) -6 en IL-1 β in de broncho-alveolaire lavage vloeistof (BALF) geïnduceerd door CS + LPS-blootstelling. HemoHIM verminderde de infiltratie van inflammatoire cellen in de luchtwegen en remde de expressie van iNOS en MMP-9 en fosforylatie van Erk in longweefsel blootgesteld aan CS + LPS. Samenvattend wijzen onze resultaten erop dat HemoHIM een vermindering van de longontstekingsreactie op CS en door LPS geïnduceerde longontsteking remde via de Erk-route. Daarom stellen we voor dat HemoHIM het potentieel heeft om longontstekingsziekten zoals COPD te behandelen.

Sleutelwoorden: HemoHIM, sigarettenrook, induceerbaar nitric oxide synthase, matrix metalloproteïnase-9, Erk

De prevalentie van chronische obstructieve longziekte (COPD) is consequent toegenomen als gevolg van een toename van de rokende bevolking en blootstelling aan verschillende chemicaliën [1]. Naarmate COPD toeneemt, nemen ook de behandelingskosten toe en neemt de kwaliteit van leven af [2]. COPD wordt gekenmerkt door luchtwegontsteking, slijmsecretie en emfyseem dat resulteerde in een vermindering van de longfunctie [3 , 4]. Daarom hebben veel onderzoekers de remedie onderzocht om de ontwikkeling van COPD effectief te onderdrukken.

Het is bekend dat sigarettenrook (CS) de grootste risicofactor is in verband met de ontwikkeling van COPD [5]. CS induceert continu luchtwegontsteking gemedieerd door complexe signaalwegen omdat het bestaat uit duizenden giftige chemicaliën [6]. Ze produceren reactieve zuurstofspecies (ROS), interleukines, chemokines en proteasen via directe of indirecte stimulatie van luchtwegepitheelcellen en macrofagen [7]. De verhoging van de ontstekingsindex veroorzaakt chronische luchtwegontsteking en structurele veranderingen die het verlies van longfunctie veroorzaken [8]. Op basis van eerdere documenten wordt de onderdrukking van ontstekingsreacties beschouwd als een belangrijke behandelingsstrategie voor het remmen van de ontwikkeling van COPD.

Extracellulaire signaalgeruleerde kinasen (ERK's) is een van door mitogeen geactiveerde proteïnekinasen (MAPK's) en een belangrijke bemiddelaar in cellulaire transcriptionele activiteit waaronder inflammatoire responsen [9]. ERK-pad wordt geactiveerd door verschillende stimuli en CS is een krachtige stimulans voor ERK-activering [10]. Tijdens de ontwikkeling van COPD produceerde ERK-activatie pro-inflammatoire cytokines, zoals tumornecrosefactor (TNF) - α ,

interleukine (IL) -1 β en IL-6 en matrixmetalloproteïnasen (MMP's), die luchtwegontsteking verergeren en normale alveolaire tumoren vernietigen structuur [11 , 12 , 13].

HemoHIM, een kruidenpreparaat, is ontworpen om het immuunsysteem te herstellen en commercieel te worden gebruikt in Zuid-Korea. Het bestaat uit drie kruiden; Angelica Radix, Cnidium Rhizoma en Paeonia Radix [14]. HemoHIM is gemeld het immuunsysteem te verbeteren bij patiënten die chemotherapie ondergaan en heeft een ontstekingsremmend effect bij door carrageen geïnduceerd pootoedeem, reguleert Th1-achtige immunresponsen in gefractioneerde γ -bestraalde muizen en heeft een anti-diabetisch effect in een streptozotocine geïnduceerd diabetisch model [15 , 16 , 17 , 18]. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de beschermende effecten van HemoHIM op longontsteking veroorzaakt door CS en LPS-blootstelling.

Daarom onderzochten we de ontstekingsremmende reactie van HemoHIM in de long met behulp van een door CS en LPS geïnduceerd model. Om het mogelijke mechanisme van HemoHIM te bevestigen, onderzochten we de expressie en productie van longontstekingsmediatoren als gevolg van blootstelling aan CS en LPS.

Ga naar:

Materialen en methodes

Dieren

Specifieke pathogenvrije mannelijke C57BL / 6N-muizen (20-25 g, zes tot acht weken oud) werden gekocht bij de Samtako Co. (Osan, Korea). Ze werden gehuisvest in groepen van negen onder standaardomstandigheden (temperatuur 22 ± 2 ° C, vochtigheid $55 \pm 5\%$, cyclus van 12 uur licht / donker) met voedsel en water. Alle experimentele procedures werden goedgekeurd door de Institutional Animal Care and Use Committee van de Chonnam National University.

Inductie van CS en LPS in C57BL / 6-muizen en geneesmiddeltoediening

De CS werd gegenereerd uit 3R4F-onderzoekssigaret (Kentucky-referentiesigaret, University of Kentucky, VS), die 11,0 mg totale deeltjesmassa, 9,4 mg teer en 0,76 mg nicotine per sigaret bevatte. Blootstelling aan CS (één trek / minuut, 35 ml bladerdeegvolume over 2 seconden, elke 60 seconden, 8 sigaretten per dag) werd uitgevoerd met behulp van een sigarettenrookgenerator (Daehan Biolink, Republiek Korea). De muizen werden blootgesteld aan CS gedurende 1 uur in een kamer (50 cm x 30 cm x 30 cm) gedurende 28 dagen. LPS werden intranasaal geïnstilleerd (10 μ g opgelost in 50 μ l gedestilleerd water) onder anesthesie op dag 26. De HemoHIM werd verkregen van het Korea Institute of Oriental Medicine (Daejeon, Republiek Korea). HemoHIM werd toegediend aan muizen in doses van 50 of 100 mg / kg via orale gavage 1 uur vóór blootstelling aan CS gedurende 28 dagen.

Aan een positieve controlegroep werd roflumilast toegediend (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, VS, 10 mg / kg), een PDE-4-remmer en vervaardigd voor de behandeling van COPD.

Verzameling van bronchoalveolaire lavage vloeistof (BALF)

Achtenveertig uur na de laatste intranasale toediening van LPS werden de muizen gedood door een intraperitoneale injectie van zoletil 50 (25 mg / kg; Virbac Korea. Co., Seoul, Korea) en een tracheostomie werd uitgevoerd volgens een eerdere studie [19]. Om de broncho-alveolaire lavage vloeistof (BALF) te verkrijgen, werd ijskoude PBS (0.7 mL) geïnfuseerd in de long en teruggetrokken via tracheale canulatie. Dit proces werd eenmaal herhaald (totaal volume 1,4 ml). Om het aantal differentiële cellen te bepalen, werd 100 µl BALF gecentrifugeerd op objectglasjes met behulp van een Cytospin (Hanil Science Industrial, Seoul, Korea). De objectglasjes werden gedroogd en de cellen werden gefixeerd en gekleurd met behulp van Diff-Quik-kleuringsreagens (B4132-1A; IMEB Inc., Deerfield, IL) volgens de instructies van de fabrikant. Het supernatant verkregen uit de BALF werd opgeslagen bij -70 ° C voor biochemische analyse.

Meting van de pro-inflammatoire mediator in BALF

De pro-inflammatoire mediators in de BALF werden gemeten met behulp van ELISA-kits (R & D System, Minneapolis, MN, VS) volgens de protocollen van de fabrikant. De platen werden gedurende 10 minuten in het donker geïncubeerd en de absorptie werd gemeten bij 450 nm met behulp van een microplaatlezer (Bio-Rad, Hercules, CA, Laboratories).

immunoblotting

Het longweefsel werd gehomogeniseerd (1/10 w / v) met behulp van een homogenisator in een weefsel lyse / extractie-reagens (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, VS) die een proteaseremmercocktail (Sigma-Aldrich) bevatte. Eiwitconcentraties werden bepaald met behulp van Bradford-reagens (Bio-Rad). Gelijke hoeveelheden van het totale eiwit (30 µg) werden gescheiden met 10% SDS-polyacrylamidegelelektroforese en overgebracht op nitrocellulosemembranen. De membranen werden geïncubeerd met blokkerende oplossing (5% taptemelk) gevolgd door overnacht incubatie bij 4 °C met het geschikte primaire antilichaam. De volgende primaire antilichamen en verdunningen werden gebruikt: anti-β-actine (1: 2000 verdunning; celsignalering, Danvers, MA, VS), anti-pERK (1: 1000 verdunning; celsignalering), anti-ERK (1: 1000) verdunning; celsignalering) en anti-iNOS (verdunning 1: 1000; Santa Cruz Biotechnology, MA, VS). De blots werden driemaal gewassen met Tris-gebufferde zoutoplossing die Tween 20 (TBST) bevat en vervolgens geïncubeerd met een 1: 10000 verdunning van met mierikswortelperoxidase (HRP) geconjugeerd secundair antilichaam (Jackson Immuno Research, West Grove, PA, VS) gedurende 30 min bij kamertemperatuur. De blots werden vervolgens driemaal gewassen met TBST en vervolgens ontwikkeld met behulp van een verbeterde chemiluminescentie (ECL) kit (Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, VS).

Gelatine-zymografie

SDSPAGE-zymografie werd uitgevoerd volgens eerdere studie (Shin et al., 2014) om gelatinase-activiteit te bepalen. In het kort werden zymogramgels bestaande uit 10% SDS-PAGE die 1% gelatine bevatten als het MMP-substraat gebruikt. De gels werden gedurende 1 uur gewassen in 2,5% Triton X-100 om SDS te verwijderen en vervolgens 16 uur geïncubeerd bij 37 ° C in ontwikkelingsbuffer (1 M Tris-HCl, pH 7,5 met CaCl₂). Daarna werden gels gekleurd met 25% methanol / 8% azijnzuur bevattende Coomassie Brilliant Blue. Gelatinase-activiteit werd gevisualiseerd als witte banden op een blauwe achtergrond die de gebieden van proteolyse vertegenwoordigden.

Long histopathologie van het weefsel

Het longweefsel werd gefixeerd in 4% (v / v) paraformaldehyde, ingebed in paraffine, verdeeld in een dikte van 4 µm en gekleurd met hematoxyline en eosine (H & E-oplossing; Sigma-Aldrich) om ontsteking te schatten.

Immunohistochemische glaasjes werden van paraffine ontdaan, gedehydrateerd, gewassen in PBS dat 0,05% tween 20 (PBS-T) bevatte, en gedurende 20 min bij kamertemperatuur met geitenserum geïncubeerd om niet-specifieke kleuring te blokkeren. De objectglaasjes werden gedurende 2 uur bij kamertemperatuur geïncubeerd met primair muizen-anti-muis MMP-9-antilichaam (verdund 1: 100, Abcam). Na incubatie werden ze driemaal gewassen, gedurende 1 uur bij kamertemperatuur met een gebiotinyleerd secundair antilichaam geïncubeerd en vervolgens 1 uur bij kamertemperatuur met een avidinbiotine-peroxidasecomplex (Vector Laboratories, Burlingame, CA, VS) geïncubeerd. Vervolgens werden de objectglaasjes gewassen met PBS-T en gedurende nog 5 minuten geïncubeerd met diaminobenzidine (DAB, Abcam).

statistische analyse

De gegevens worden uitgedrukt als het gemiddelde ± standaarddeviatie (SD). Statistische significantie werd bepaald met behulp van een variantieanalyse (ANOVA) gevolgd door een meervoudige vergelijkingstest met de aanpassing van Dunnet. P- waarden <0,05 werden als significant beschouwd.

Ga naar:

resultaten

HemoHim vermindert het aantal inflammatoire cellen in BALF geïnduceerd door CS en LPS-blootstelling

Het aantal ontstekingscellen in BALF was verhoogd in CS en LPS blootgestelde muizen in vergelijking met vehikelcontrolemuizen. Met name de blootstelling aan CS en LPS verhoogde het aantal

neutrofielen in BALF opmerkelijk in vergelijking met controle. In met HemoHim behandelde muizen nam het aantal neutrofielen in BALF echter op een dosisafhankelijke wijze af in vergelijking met CS en LPS blootgestelde muizen (Figuur 1).

Een extern bestand dat een afbeelding, illustratie, enz. Bevat. Objectnaam is lar-33-40-g001.jpg

Figuur 1

HemoHIM verminderde het aantal ontstekingscellen in de BALF. NC: niet-geïnduceerde muizen; CS + LPS: door sigarettenrook (CS) en lipopolysacchariden (LPS) geïnduceerde muizen; ROF: roflumilast (10 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H50: HemoHIM (50 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H100 (100 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen. De waarden worden uitgedrukt als het gemiddelde \pm SD. # Aanzienlijk anders dan de controlemuizen, $P < 0,05$; * Aanzienlijk anders dan de CS-muizen, $P < 0,05$.

HemoHim vermindert pro-inflammatoire cytokines geïnduceerd door blootstelling aan CS en LPS

In CS en LPS blootgestelde muizen waren de niveaus van TNF-a in BALF significant verhoogd in vergelijking met de vehikelcontrolemuizen (Figuur 2A). Roflumilast reduceerde TNF-a significant in CS en LPS blootgestelde muizen. Bovendien vertoonden met HemoHim behandelde muizen een dosis-afhankelijke afname TNF-a vergeleken met CS en LPS blootgestelde muizen. De resultaten van IL-6 en IL-1 β in BALF waren vergelijkbaar met die van TNF- α (Figuur 2A, B). CS en LPS-belichtingsmuizen verhoogden significant het niveau van IL-6 en IL-1 β in BALF in vergelijking met de vehikelcontrolemuizen, en met HemoHim behandelde muizen verminderden significant het niveau van IL-6 en IL-1 β in BALF bij CS en LPS blootgestelde muizen.

Een extern bestand dat een afbeelding, illustratie, enz. Bevat. Objectnaam is lar-33-40-g002.jpg

Figuur 2

HemoHIM verlaagde pro-inflammatoire cytokines. (A) TNF-a, (B) IL-6 en (C) IL-1 β . NC: niet-geïnduceerde muizen; CS + LPS: door CS en LPS geïnduceerde muizen; ROF: roflumilast (10 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H50: HemoHIM (50 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H100 (100 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen. De waarden worden uitgedrukt als het gemiddelde \pm SD. # Aanzienlijk anders dan de controlemuizen, $P < 0,05$; * Aanzienlijk anders dan de CS-muizen, $P < 0,05$.

HemoHim vermindert de expressie van iNOS en fosforylatie van Erk in longweefsel geïnduceerd door CS en LPS-blootstelling

iNOS-expressie nam toe in het longweefsel van CS en LPS-blootgestelde muizen in vergelijking met vehikelcontrolemuizen. Met Roflumilast behandelde muizen verminderden aanzienlijk de iNOS-expressie in het longweefsel in vergelijking met CS en LPS-blootgestelde muizen. Bovendien vertoonden met HemoHIM behandelde muizen een dosisafhankelijke afname van de iNOS-expressie in longweefsel in vergelijking met CS en LPS blootgestelde muizen (Figuur 3A).

Een extern bestand dat een afbeelding, illustratie, enz. Bevat. Objectnaam is lar-33-40-g003.jpg

figuur 3

HemoHIM remde de iNOS en fosforylering van ERK-expressie in longweefsel. (A) Expressie van iNOS. (B) Fosforylering van ERK. (C en D) Kwantitatieve analyse van iNOS-expressie en fosforylering van ERK-expressie. NC: niet-geïnduceerde muizen; CS + LPS: door CS en LPS geïnduceerde muizen; ROF: roflumilast (10 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H50: HemoHIM (50 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H100 (100 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen. De waarden worden uitgedrukt als het gemiddelde \pm SD. # Aanzienlijk anders dan de controlemuizen, $P < 0,05$; * Aanzienlijk anders dan de CS-muizen, $P < 0,05$.

In vergelijking met vehikelcontrolemuizen was de fosforylering van Erk significant verhoogd in CS en LPS blootgestelde muizen. HemoHIM verminderde duidelijk en dosisafhankelijk fosforylatie van Erk in CS en LPS blootgestelde muizen (Figuur 3B).

HemoHim vermindert inflammatoire responsen in longweefsel geïnduceerd door CS en LPS-blootstelling

CS en LPS blootgestelde muizen vertoonden uitgebreide infiltratie van ontstekingscellen in het longweefsel (Figuur 4). Ontstekingscellen accumuleren voornamelijk in peribronchiale en alveolaire laesies. Daarentegen verminderden met roflumilast behandelde muizen inflammatoire celfiltratie in longweefsel geïnduceerd door CS en LPS-blootstelling. Evenzo was infiltratie van inflammatiecellen significant verminderd op een dosisafhankelijke manier in met HemoHim behandelde muizen in vergelijking met CS en LPS blootgestelde muizen.

Een extern bestand dat een afbeelding, illustratie, enz. Bevat. Objectnaam is lar-33-40-g004.jpg

Figuur 4

HemoHIM verminderde inflammatoire celfiltratie geïnduceerd door CS en LPS-blootstelling. Hematoxyline en eosine (H & E) kleuring toonde ontstekingsinfiltratie in het peribronchiale gebied en het alveolaire gebied. NC: niet-geïnduceerde muizen; CS + LPS: door CS en LPS geïnduceerde muizen; ROF: roflumilast (10 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H50: HemoHIM (50 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H100 (100 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen. De waarden worden uitgedrukt als het gemiddelde \pm SD. # Aanzienlijk anders dan de controlemuizen, $P < 0,05$; * Aanzienlijk anders dan de CS-muizen, $P < 0,05$.

HemoHim vermindert de expressie en activiteit van MMP-9 in longweefsel geïnduceerd door CS en LPS-blootstelling

MMP-9-expressie in longweefsel was opmerkelijk toegenomen in CS en LPS blootgestelde muizen in vergelijking met vehikelcontrolemuizen (Figuur 5A). HemoHim-behandelde muizen verminderden echter deze verhoogde expressie van MMP-9 in longweefsel geïnduceerd door CS- en LPS-

blootstelling. In zymografen vertoonden CS en LPS blootgestelde muizen een opmerkelijke toename in MMP-9-activiteit in vergelijking met de vehikelcontrolemuizen, terwijl met HemoHim behandelde muizen een duidelijke en dosis-afhankelijke reductie in MMP-9-activiteit vertoonden in vergelijking met CS en LPS blootgestelde muizen (Figuur 5B).

Een extern bestand dat een afbeelding, illustratie, enz. Bevat. Objectnaam is lar-33-40-g005.jpg

Open in een apart venster

Figuur 5

HemoHIM verlaagde de expressie en activiteit van matrix metalloproteinase (MMP) -9 in longweefsel geïnduceerd door CS en LPS-blootstelling. (A) Representatieve figuur van MMP-9-expressie in longweefsel. (B) MMP-9-activiteit met behulp van zymografie. NC: niet-geïnduceerde muizen; CS + LPS: door CS en LPS geïnduceerde muizen; ROF: roflumilast (10 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H50: HemoHIM (50 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen; H100 (100 mg / kg) en door CS en LPS geïnduceerde muizen. De waarden worden uitgedrukt als het gemiddelde \pm SD. # Aanzienlijk anders dan de controlemuizen, $P < 0,05$; * Aanzienlijk anders dan de CS-muizen, $P < 0,05$.

Ga naar:

Discussie

HemoHIM wordt gebruikt om bijwerkingen van chemotherapie bij patiënten met kanker te overwinnen. Recente studies hebben gemeld dat HemoHIM ontstekingsremmende, antioxidatieve en antidiabetische effecten bezit. In deze studie onderzochten we de effecten van HemoHIM op CS en LPS blootgestelde luchtwegontstekingsmodellen. HemoHIM onderdrukt duidelijk de verhoogde ontstekingsceltelling en pro-inflammatoire cytokines in BALF geïnduceerd door blootstelling aan CS en LPS, wat gepaard ging met een vermindering van inflammatoire celfiltratie in longweefsel zoals waargenomen in de histopathologie. Bovendien heeft HemoHIM de fosforylatie van Erk en de expressie van MMP-9 en iNOS in het longweefsel van CS en LPS blootgestelde muizen aanzienlijk verminderd.

Sigarettenrook (CS) is een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van COPD, die leidt tot luchtwegontsteking geassocieerd met neutrofielen en macrofagen in de luchtwegen [20 , 21]. Deze cellen produceerden pro-inflammatoire cytokinen, chemokinen en proteasen die verergering van luchtwegontsteking, mucussecretie en structurele verandering vertoonden [22]. Pro-inflammatoire cytokines, TNF- α , IL-6 en IL-1 β waren betrokken bij de vernietiging van het parenchym door proteïnase-afgifte en vereiste luchtwegremodellering via de opregulatie van MMP-9 in door CS geïnduceerde in vitro en in vivo modellen [23 24 , 25]. Daarom is remming van pro-inflammatoire cytokinen belangrijk voor verzwakking van door CS en LPS geïnduceerde luchtwegontsteking.

In deze studie vertoonden CS en LPS blootgestelde muizen opmerkelijke toenames in ontstekingsceltellingen, TNF- α , IL-6 en IL-1 β in BALF vergeleken met de controles. Met HemoHIM behandelde muizen vertoonden echter een significante vermindering van deze pathofysiologische factoren in vergelijking met CS en LPS blootgestelde muizen. Bovendien gingen deze gebeurtenissen gepaard met de vermindering van histopathologische verandering van longweefsel. CS- en LPS-blootgestelde muizen vertoonden de uitgebreide infiltratie van ontstekingscellen in het longweefsel, terwijl met HemoHim behandelde muizen een vermindering in de histopathologische verandering geïnduceerd door CS- en LPS-blootstelling vertoonden. Op basis van deze resultaten kan HemoHIM een ontstekingsremmend effect hebben op ontsteking van de luchtwegen, gemedieerd door CS-blootstelling.

ERK is een MAPK-transcriptiefactor en speelt een sleutelrol bij de expressie van verschillende inflammatoire genen zoals MMP-9 en iNOS [19 , 26]. Eerdere studies hebben een toename van ERK met MMP-9 aangetoond in door CS en LPS geïnduceerde muizenmodellen en door CS-condensaat gestimuleerde cellen [19]. CS stimuleerde de fosforylering van Erk in epitheelcellen van de luchtwegen, macrofagen en neutrofielen, die uiteindelijk de expressie van MMP-9 en iNOS verhoogt [19 , 27].

MMP-9 is betrokken bij luchtwegontstekingsreacties en de vernietiging van normaal longweefsel via afbraak van collageen en gelatine. iNOS is geassocieerd met de initiatie en verergering van luchtwegontsteking via de verhoging van de productie van stikstofmonoxide in door CS geïnduceerde luchtwegontsteking [10 , 28]. Deze signalering werd waargenomen in klinische COPD-onderzoeken. Patiënten met COPD verhoogden de fosforylatie van Erk-, MMP-9- en iNOS-expressie in hun sputum en lavage [28 , 29 , 30 , 31]. Onze resultaten tonen aan dat CS en LPS blootgestelde muizen verhoogde fosforylatie van ERK met verhoogde MMP-9 en iNOS-expressie in hun longweefsel vergeleken met de controles. Met HemoHim behandelde muizen vertoonden echter een duidelijke vermindering in de fosforylatie van Erk met afnamen in MMP-9 en iNOS-expressie in het longweefsel in vergelijking met CS en LPS blootgestelde muizen. Deze resultaten suggereren dat de therapeutische effecten van HemoHIM op CS en LPS blootgestelde luchtwegontsteking nauw geassocieerd zijn met een vermindering van MMP-9- en iNOS-expressie via de onderdrukking van Erk-fosforylering in CS en LPS blootgesteld longweefsel.

Concluderend, evalueerden we de ontstekingsremmende effecten van HemoHIM op luchtwegontsteking veroorzaakt door CS en LPS-blootstelling. HemoHIM verminderde de ontstekingscellen en pro-inflammatoire cytokines aanzienlijk in BALF geïnduceerd door blootstelling aan CS en LPS. HemoHIM verlaagde de verhoogde expressie van iNOS en MMP-9 geïnduceerd door CS en LPS-blootstelling in longweefsel. Deze effecten kunnen worden gekoppeld aan de remming van ERK-fosforylering. Daarom suggereert onze studie dat HemoHIM het potentieel heeft om inflammatoire aandoeningen van de luchtwegen te behandelen, zoals COPD veroorzaakt door CS-blootstelling.

Ga naar:

Dankwoord

Dit werk werd ondersteund door de door de National Research Foundation of Korea (NRF) gefinancierde subsidie van het ministerie van Wetenschap, ICT & Toekomstplanning (subsidienummer: NRF-016R1C1B2008818).

Ga naar:

voetnoten

Belangenconflict: de auteurs verklaren dat er geen financieel belangenconflict is om deze resultaten te publiceren.

Ga naar:

Referenties

1. Tang W, Shen Z, Guo J, Sun S. Screening van lang niet-coderend RNA en TUG1 remt de proliferatie met TGF-inductie bij patiënten met COPD. *Int J Chron Blokkeren Pulmon Dis.* 2016; 11 : 2951-2964. [PMC gratis artikel] [PubMed]
2. Korpershoek Y, Vervoort S, Nijssen L, Trappenburg J, Schuurmans MJ. Factoren die van invloed zijn op exacerbatie-gerelateerd zelfmanagement bij patiënten met COPD: een kwalitatief onderzoek. *Int J Chron Blokkeren Pulmon Dis.* 2016; 11 : 2977-2990. [PMC gratis artikel] [PubMed]
3. Boehme SA, Franz-Bacon K, Ludka J, DiTirro DN, Ly TW, Bacon KB. MAP3K19 wordt tot overexpressie gebracht in COPD en is een centrale bemiddelaar van door sigaretten veroorzaakt rook-geïnduceerde longontsteking en verminderde luchtwegvernietiging. *PLoS One.* 2016; 11 (12): e0167169. [PMC gratis artikel] [PubMed]
4. Yang J, Yu HM, Zhou XD, Huang HP, Han Zh, Kolosov VP, Perelman JM. Sigarettenrook induceert mucine-hypersecretie en ontstekingsreactie via het p66shc-adaptoreiwit-gemedieerd mechanisme in menselijke bronchiale epitheelcellen. *Mol Immunol.* 2016; 69 : 86-98. [PubMed]
5. Lin K, Liu S, Shen Y, Li Q. Berberine verzwakt door sigarettenrook geïnduceerde acute longontsteking. *Ontsteking.* 2013; 36 (5): 1079-1086. [PubMed]
6. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Sigarettenrook en -ontsteking: cellulaire en moleculaire mechanismen. *J Dent Res.* 2012; 91 (2): 142-149. [PMC gratis artikel] [PubMed]
7. Xue WH, Shi XQ, Liang SH, Zhou L, Liu KF, Zhao J. Emodin verzwakt door sigarettenrook veroorzaakt longletsel in een muismodel via onderdrukking van productie van reactieve zuurstofsoorten. *J Biochem Mol Toxicol.* 2015; 29 (11): 526-532. [PubMed]

8. Ge LT, Liu YN, Lin XX, Shen HJ, Jia YL, Dong XW, Sun Y, Xie QM. Inademing van ambroxol remt sigarettenrookgeïnduceerde acute longbeschadiging in een muismodel door de Erk-route te remmen. *Int Immunopharmacol.* 2016; 33 : 90-98. [PubMed]
9. Schmitt KR, Diestel A, Lehnardt S, Schwartlander R, Lange PE, Berger F, Ullrich O, Abdul-Khaliq H. Hypothermie onderdrukt ontsteking via ERK-signaleringsroute in gestimuleerde microgiale cellen. *J Neuroimmunol.* 2007; 189 (1-2): 7-16. [PubMed]
10. Shin IS, Ahn KS, Shin NR, Jeon CM, Kwon OK, Chin YW, Lee K, Oh SR. Homoegonol verzwakt de astmatische reacties geïnduceerd door ovalbumine uitdaging. *Arch Pharm Res.* 2014; 37 (9): 1201-1210. [PubMed]
11. Cho A, Graves J, Reidy MA. Door mitogeen geactiveerde proteïnekinasen bemiddelen matrixmetalloproteïnase-9-expressie in vasculaire gladde spiercellen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (12): 2527-2532. [PubMed]
12. Lee IT, Yang CM. Inflammatoire tekenen die betrokken zijn bij luchtweg- en longaandoeningen. Bemiddelaars Ontsteking. 2013; 2013 : 791231. [PMC gratis artikel] [PubMed]
13. Doz E, Noulin N, Boichot E, Guénon I, Fick L, Le Bert M, Lagente V, Ryffel B, Schnyder B, Quesniaux VF, Couillin I. Door sigarettenrook geïnduceerde longontsteking is TLR4 / MyD88 en IL-1R1 / MyD88-signalering afhankelijk. *J Immunol.* 2008; 180 (2): 1169-1178. [PubMed]
14. Park HR, Jo SK, Jung U, Yee ST. Restauratie van de immuunfuncties bij verouderde muizen door suppletie met een nieuwe kruidensamenstelling, HemoHIM. *Phytother Res.* 2008; 22 (1): 36-42. [PubMed]
15. Jo SK, Lee HJ, Kim SR, Kim JC, Bae CS, Jung U, Park HR, Jang JS, Kim SH. Ontstekingsremmende activiteit van een kruidenpreparaat (HemoHIM) bij ratten. *Phytother Res.* 2007; 21 (7): 625-628. [PubMed]
16. Park HR, Jo SK, Choi NH, Jung U. HemoHIM verbetert de persistente neerwaartse regulatie van Th1-achtige immuunresponsen in gefractioneerde γ -bestraalde muizen door het moduleren van de IL-12p70-STAT4-sigtaalroute. *Radiat Res.* 2012; 177 (5): 676-684. [PubMed]
17. Kim JJ, Cho HW, Park HR, Jung U, Jo SK, Yee ST. Preventief effect van een kruidenpreparaat (HemoHIM) op de ontwikkeling van luchtwegontsteking bij muizen via modulatie van Th1 / 2-celdifferentiatie. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e68552. [PMC gratis artikel] [PubMed]
18. Kim JJ, Choi J, Lee MK, Kang KY, Paik MJ, Jo SK, Jung U, Park HR, Yee ST. Immunomodulerende en antidiabetische effecten van een nieuwe kruidenpreparaat (HemoHIM) op streptozotocine-geïnduceerde diabetische muizen. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014 : 461685. [PMC gratis artikel] [PubMed]
19. Shin IS, Shin NR, Park JW, Jeon CM, Hong JM, Kwon OK, Kim JS, Lee IC, Kim JC, Oh SR, Ahn KS. Melatonine verzwakt neutrofielontsteking en slijmsecretie bij door sigarettenrook geïnduceerde chronische obstructieve longziekten via de onderdrukking van Erk-Sp1-signalering. *J Pineal Res.* 2015; 58 (1): 50-60. [PubMed]

20. Lee H, Park JR, Kim EJ, Kim WJ, Hong SH, Park SM, Yang SR. Door sigarettenrook gemedieerde oxidatieve stress induceert apoptose via de MAPK's / STAT1-route in longfibroblasten van muizen. *Toxicol Lett.* 2016; 240 (1): 140-148. [PubMed]
21. Lee KH, Lee CH, Jeong J, Jang AH, Yoo CG. Neutrofiel Elastase reguleert differentieel Interleukine 8 (IL-8) en vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) productie door sigarettenrookextract. *J Biol Chem.* 2015; 290 (47): 28438-28445. [PMC gratis artikel] [PubMed]
22. Gernez Y, Tirouvanziam R, Chanez P. Neutrofielen bij chronische ontstekingsziekten van de luchtwegen: kunnen we ze richten en hoe? *Eur Respir J.* 2010; 35 (3): 467-469. [PubMed]
23. Jeong SH, Park JH, Kim JN, Park YH, Shin SY, Lee YH, Kye YC, Son SW. Up-regulatie van TNF-alfa secretie door sigarettenrook wordt gemedieerd door Egr-1 in HaCaT humane keratinocyten. *Exp Dermatol.* 2010; 19 (8): e206-e212. [PubMed]
24. Wang H, Yang T, Shen Y, Wan C, Li X, Li D, Liu Y, Wang T, Xu D, Wen F, Ying B. Ghrelin remt interleukine-6 Productie veroorzaakt door sigarettenrookextract in het bronchiale epitheel Cel via NF- κ B-pad. *Ontsteking.* 2016; 39 (1): 190-198. [PubMed]
25. Markovics JA, Araya J, Cambier S, Somanath S, Gline S, Jablons D, Hill A, Wolters PJ, Nishimura SL. Interleukine-1beta induceert verhoogde transcriptionele activering van de transformerende groeifactor- β -activerende integrinesubeenheid beta8 door het veranderen van chromatine-architectuur. *J Biol Chem.* 2011; 286 (42): 36864-36874. [PMC gratis artikel] [PubMed]
26. Cha SM, Cha JD, Jang EJ, Kim GU, Lee KY. Sophoraflavanon G voorkomt de productie van NO en PGE2 door oppervlakteactieve antigeen I / II van *Streptococcus mutans* door MAPK-gemedieerde routes in RAW 264.7-macrofagen te remmen. *Arch Oral Biol.* 2016; 68 : 97-104. [PubMed]
27. Grzela K, Litwiniuk M, Zagorska W, Grzela T. Luchtwegmodellering bij chronische obstructieve longziekte en astma: de rol van matrix metalloproteïnase-9. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016; 64 (1): 47-55. [PMC gratis artikel] [PubMed]
28. Jiang WT, Liu XS, Xu YJ, Ni W, Chen SX. Expressie van stikstofoxide-synthase-iso-enzym in longweefsel van rokers met en zonder chronische obstructieve longziekte. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128 (12): 1584-1589. [PMC gratis artikel] [PubMed]
29. Mercer PF, Shute JK, Bhowmik A, Donaldson GC, Wedzicha JA, Warner JA. MMP-9, TIMP-1 en inflammatoire cellen in sputum van COPD-patiënten tijdens exacerbatie. *Respir Res.* 2005; 6 : 151. [PMC gratis artikel] [PubMed]
30. Roh GS, Yi CO, Cho YJ, Jeon BT, Nizamudtinova IT, Kim HJ, Kim JH, Oh YM, Huh JW, Lee JH, Hwang YS, Lee SD, Lee JD. Ontstekingsremmende effecten van celecoxib in de longen van de rat met door rook geïnduceerde emfyseem. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010; 299 (2): L184-L191. [PubMed]
31. Hesslinger C, Strub A, Boer R, Ulrich WR, Lehner MD, Braun C. Remming van induceerbare stikstofoxidesynthase bij luchtwegaandoeningen. *Biochem Soc Trans.* 2009; 37 (Pt 4): 886-891. [PubMed]