

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.008

哮喘大鼠血清 IL-8、IFN- γ 水平与疾病分期的相关性*

王 冰¹ 晏纪军^{2Δ} 段 争³ 马建刚¹ 王惠琴¹ 李天浩¹

(1 陕西中医药大学第二附属医院呼吸与危重症医学科 陕西 咸阳 712000;

2 安康市人民医院检验科 陕西 安康 725000; 3 河北医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探讨哮喘大鼠血清白介素(Interleukin, IL)-8、干扰素(Interferon, IFN)- γ 水平与疾病分期的相关性。**方法:**健康级 56 只 SD 雄性大鼠随机平分为急性哮喘组(n=14)、慢性哮喘组(n=14)、哮喘缓解组(n=14)和正常对照组(n=14),建立相应模型后,检测血清 IL-8、IFN- γ 水平并进行相关性分析。**结果:**急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组的哮喘症状评分、IL-8 含量、细胞计数与嗜酸性粒细胞计数高于正常对照组($P<0.05$),慢性哮喘组高于急性哮喘组、哮喘缓解组($P<0.05$)。急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组的血清 IFN- γ 含量低于正常对照组($P<0.05$),慢性哮喘组低于急性哮喘组、哮喘缓解组($P<0.05$)。在哮喘大鼠中, Pearson 相关分析显示血清 IL-8、IFN- γ 含量与疾病分期存在相关性($P<0.05$)。**结论:**哮喘大鼠多伴随有 IL-8 的高表达与 IFN- γ 的低表达,两者的表达水平与疾病分期存在相关性,可用于临床病情判断与治疗指导。

关键词:哮喘;大鼠;白介素-8;干扰素- γ ;疾病分期;相关性

中图分类号:R-33;R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)07-1239-05

Correlation between Serum IL-8, IFN- γ Levels and Disease Stages in Asthmatic Rats*

WANG Bing¹, YAN Ji-jun^{2Δ}, DUAN Zheng³, MA Jian-gang¹, WANG Hui-qin¹, LI Tian-hao¹

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712000, China; 2 Department of Laboratory Medicine, Ankang People's Hospital, Ankang, Shaanxi, 725000, China;

3 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University,

Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum levels of Interleukin (IL)-8, Interferon (IFN)- γ and disease stages in asthmatic rats. **Methods:** A total of 56 healthy SD male rats were randomly divided into acute asthma group (n=14), chronic asthma group (n=14), asthma relief group (n=14) and normal control group (n=14). After establishing the corresponding model, the serum IL-8 and IFN- γ levels of all the rats were detected and given correlation analysis. **Results:** The asthma symptom scores, IL-8 content, cell count and eosinophil count of the acute asthma group, chronic asthma group, and asthma relief group were higher than those of the normal control group ($P<0.05$), and the chronic asthma group was higher than the acute asthma group and asthma relief group ($P<0.05$). The serum IFN- γ levels in the acute asthma group, chronic asthma group, and asthma relief group were lower than those in the normal control group ($P<0.05$), and the chronic asthma group was lower than the acute asthma group and asthma relief group ($P<0.05$). In asthmatic rats, Pearson correlation analysis showed that serum IL-8 and IFN- γ levels were correlated with disease stages ($P<0.05$). **Conclusions:** Asthma rats are mostly accompanied by high expression of IL-8 and low expression of IFN- γ . The expression levels of the IL-8 and IFN- γ are correlated with disease stages, which can be used for clinical disease judgment and treatment guidance.

Key words: Asthma; Rats; Interleukin-8; Interferon- γ ; Disease stage; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R562.25 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2021)07-1239-05

前言

哮喘是临床上常见的慢性疾病,是在内外各种因素作用下所致的广泛可逆气道狭窄所产生的临床综合征^[1,2]。该病在临床上可引起气道高反应性,导致喘鸣、呼吸困难的发生,并且常发生在夜间和清晨,可严重影响患者的身心健康^[3]。哮喘的具体发

病机制还不明确,与变态反应、神经因素、气道炎症、气道反应性增高存在一定的相关性^[4,5]。现代研究表明气道的炎性细胞、结构细胞及多种细胞组分共同参与了哮喘的发生与发展^[6]。其中 Th 细胞的两个亚群 -Th1 和 Th2 失衡是哮喘致病的重要机制^[7,8]。Th1 细胞分泌干扰素(Interferon, IFN)- γ 等细胞因子,参与细胞免疫应答,主要介导与细胞局部炎症有关的免疫应答^[9];

* 基金项目:陕西省科技厅基金项目(一般项目-面上项目)(2020JM596)

作者简介:王冰(1989-),女,硕士,住院医师,研究方向:呼吸系统疾病,电话:17395649855, E-mail: wangbing202008@163.com

Δ 通讯简介:晏纪军(1969-),男,大专,主管检验技师,研究方向:生物化学及免疫学方向,电话:13891558310, E-mail: 651657141@qq.com

(收稿日期:2020-08-22 接受日期:2020-09-17)

Th2 细胞分泌白介素(Interleukin, IL)-8 等细胞因子,与体液免疫有关,刺激 B 细胞增殖并产生抗体^[10,11]。当机体内 Th1 细胞的免疫应答增强,Th2 细胞的免疫应答减弱时,可促进 IFN- γ 的释放与抑制 IL-8 的表达,从而抑制嗜酸性粒细胞趋化因子的分泌,缓解气道炎症^[12,13]。本实验旨在从动物实验观察哮喘大鼠血清 IL-8、IFN- γ 水平与疾病分期的相关性,以明确 IL-8、IFN- γ 其作用机制,以有助于为哮喘的治疗及早期干预提供了新的思路及方法。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 主要实验材料

健康级 56 只 SD 雄性大鼠(体重约 180~230 g)购自上海雷根生物科技有限公司,饲养于陕西中医药大学 SPF 动物实验中心,严格按照动物伦理学进行操作。IL-8、IFN- γ 酶联免疫检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,氢氧化铝凝胶与鸡卵清蛋白试剂盒购自美国 Sigma 公司。所有大鼠置于同一清洁饲养室内,湿度 40 %~60 %,室温 18℃~22℃,通风良好,所有大鼠自由饮水和摄食。

1.2 大鼠分组与处理

将大鼠适应性喂养 1 周后,随机平分为急性哮喘组(n=14)、慢性哮喘组(n=14)、哮喘缓解组(n=14)和正常对照组(n=14)。在哮喘大鼠建模中,将急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组在实验第 0 d、7 d、14 d 给予腹腔注射致敏液 0.1 mL(含鸡卵清蛋白 25 μ g 及 2 mg 氢氧化铝凝胶)。第 28~30 d 将大鼠单独置于密闭容器中,以 2 %鸡卵清蛋白雾化吸入激发,直至大鼠出现哮喘样发作为止。急性哮喘组在第 30 d 雾化后进行处死;慢性哮喘组继续在第 31~69 d 每天给予 2 %鸡卵清蛋白;

哮喘缓解组在第 31~69 d 不给予任何处理。正常对照组在所有实验过程中都给予等量生理盐水腹腔注射及雾化吸入。

1.3 观察指标

(1)哮喘症状评分:1 分:症状轻或间歇出现可被忽视;2 分:症状中度或频繁出现,可影响正常活动;3 分:症状持续,影响活动。(2)测定所有大鼠的白细胞计数与嗜酸性粒细胞计数。(3)取大鼠尾静脉血压,每只采血约 1.0 mL,3000 r/min 离心 5 min,取上层血清,采用酶联免疫法检测血清 IL-8、IFN- γ 含量。(4)取大鼠的右肺组织,置于 10 %福尔马林溶液中后制成病理切片,HE 染色然后镜下观察病理特征。

1.4 统计方法

应用 SPSS 21.0 软件包进行统计学数据分析,计量数据结果以均数 $\pm$ 标准差表示(对比为 t 检验),计数数据结果以百分比表示,对比为卡方检验分析,相关性分析采用 Pearson 相关分析, $\alpha=0.05$ 为检验性水准。

2 结果

2.1 一般情况对比

急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组:大鼠均出现烦躁不安,活动频繁,大小便失禁,呼吸急促,擦鼻,打喷嚏,口唇尾部紫绀。慢性哮喘组的症状更加明显,可表现为四肢瘫软、俯伏不动。哮喘缓解组在早期症状明显,后期症状有所缓解。

2.2 哮喘症状评分

急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组的哮喘症状评分高于正常对照组($P<0.05$),慢性哮喘组评分高于急性哮喘组、哮喘缓解组($P<0.05$),见表 1。

表 1 四组哮喘症状评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of asthma symptom scores among four groups (points, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Asthma symptom score
Acute asthma group	14	2.09 $\pm$ 0.16*
Chronic asthma group	14	2.78 $\pm$ 0.11** ^{##}
Asthma relief group	14	2.11 $\pm$ 0.37*
Normal control group	14	0.33 $\pm$ 0.01
F		19.833
P		0.000

Note: Compared with the normal control group, * $P<0.05$; compared with the asthma relief group, [#] $P<0.05$; compared with the acute asthma group, ^{##} $P<0.05$.

2.3 血清 IL-8、IFN- γ 含量对比

急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组的血清 IL-8 含量高于正常对照组($P<0.05$),IFN- γ 含量低于正常对照组($P<0.05$),慢性哮喘组与急性哮喘组、哮喘缓解组对比差异也都有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 白细胞计数与嗜酸性粒细胞计数对比

急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组的白细胞计数与嗜酸性粒细胞计数高于正常对照组($P<0.05$),慢性哮喘组高于急性哮喘组、哮喘缓解组($P<0.05$),见表 3。

2.5 病理特征对比

正常对照组:支气管粘膜上皮完整,气管及肺泡结构正常

未见明显炎症细胞。急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组:肺脏表面肿胀,支气管管腔狭窄,肺泡腔融合扩大。急性哮喘组:平滑肌及血管周围、哮喘支气管黏膜可见大量炎症细胞浸润;哮喘缓解组:炎症细胞浸润稍减少;慢性哮喘组:出现气道上皮纤维化、气道重塑与支气管平滑肌肥厚,见图 1。

2.6 相关性分析

在哮喘大鼠中,Pearson 相关分析显示血清 IL-8、IFN- γ 含量与疾病分期存在相关性($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

哮喘是由多种炎症细胞如嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、

表 2 四组血清 IL-8、IFN- γ 含量对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum IL-8 and IFN- γ levels among four groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-8(pg/mL)	IFN- α (pg/mL)
Acute asthma group	14	45.10 $\pm$ 7.71*	63.75 $\pm$ 4.19*
Chronic asthma group	14	105.87 $\pm$ 15.68** [#]	41.48 $\pm$ 4.44** [#]
Asthma relief group	14	45.87 $\pm$ 6.01*	64.08 $\pm$ 5.18*
Normal control group	14	8.94 $\pm$ 0.38	88.76 $\pm$ 3.28
F		27.933	12.831
P		0.000	0.000

Note: Compared with the normal control group, * P <0.05; compared with the asthma relief group, [#] P <0.05; compared with the acute asthma group, ** P <0.05.

表 3 四组白细胞计数与嗜酸性粒细胞计数对比 ($\times 10^9/\text{mL}$, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of white blood cell count and eosinophil count among four groups ($\times 10^9/\text{mL}$, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Leucocyte count	Eosinophil count
Acute asthma group	14	36.98 $\pm$ 3.11*	4.78 $\pm$ 0.14*
Chronic asthma group	14	51.28 $\pm$ 3.12** [#]	22.66 $\pm$ 2.47** [#]
Asthma relief group	14	37.09 $\pm$ 2.17*	4.88 $\pm$ 0.22*
Normal control group	14	21.33 $\pm$ 2.47	0.89 $\pm$ 0.11
F		9.822	34.282
P		0.001	0.000

Note: Compared with the normal control group, * P <0.05; compared with the asthma relief group, [#] P <0.05; compared with the acute asthma group, ** P <0.05.

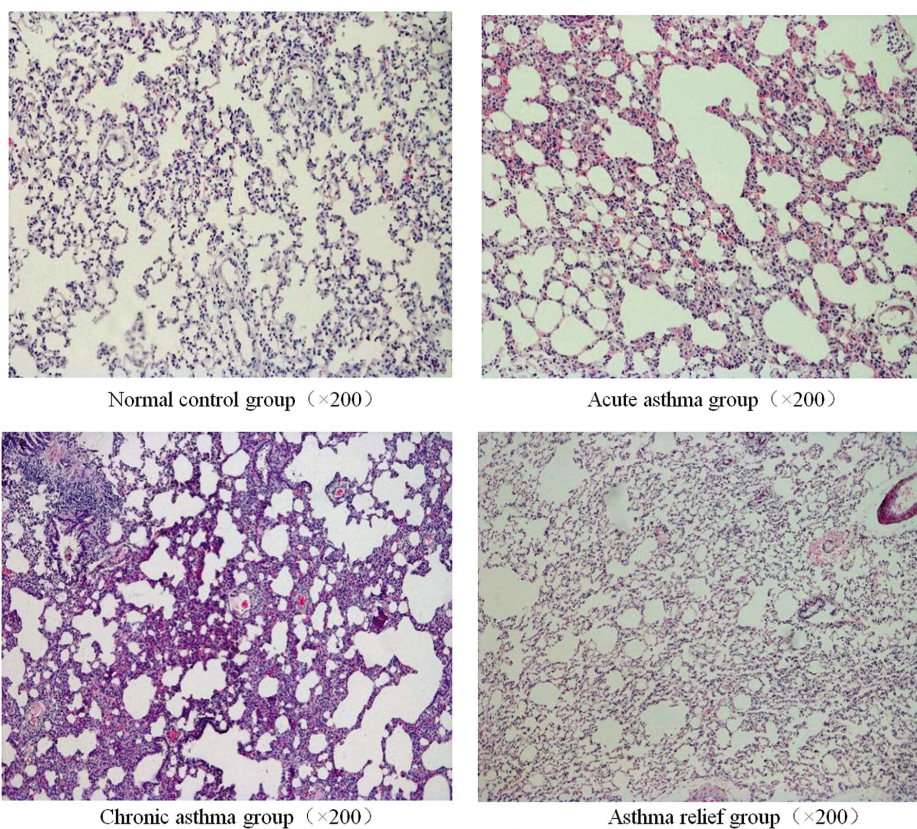


图 1 各组大鼠肺组织 HE 染色

Fig.1 The lung tissue HE staining of four groups of rats

中性粒细胞及其分泌的炎性介质、细胞因子参与的慢性非特异性气道炎症,也是一种与感染、环境、免疫、遗传等众多因素相

关的疾病^[4]。该病在临床上主要表现为长期性与反复性的胸闷、呼吸困难、喘息、咳嗽等症状,常在夜间和或清晨发作,部分

表 4 哮喘大鼠血清 IL-8、IFN- γ 水平与疾病分期的相关性(n=42)Table 4 Correlation between serum IL-8, IFN- γ levels and disease stages in asthmatic rats (n=42)

Index	IL-8	IFN- γ
r	0.673	0.444
P	0.000	0.017

患儿可自行缓解^[15,16]。本研究显示急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组的哮喘症状评分高于正常对照组,慢性哮喘组评分高于急性哮喘组、哮喘缓解组,与李永锋^[17]的研究类似,该学者发现老年急性重症哮喘患者日间和夜间哮喘症状评分高于健康对照组,且急性期日间和夜间哮喘症状评分高于观察组缓解期。哮喘大鼠病理特征特征表现为肺脏表面肿胀、支气管管腔狭窄、肺泡腔融合扩大,表明哮喘大鼠模型建立成功。特别是大鼠哮喘模型可以模拟人类哮喘的很多特征,也具有来源广泛、低成本等特点;而采用鸡卵清蛋白致敏的方法,能快速建立哮喘大鼠模型^[18]。

哮喘发病可能存在复杂的分子生物学基础,有易反复发作的特点,炎症是该病发生的核心^[19,20]。本研究显示急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组的血清 IL-8 含量高于正常对照组,IFN- γ 含量低于正常对照组,慢性哮喘组与急性哮喘组、哮喘缓解组对比差异也都有统计学意义。白鹏^[21]等的研究与本研究一致,探究了支气管哮喘患儿痰液中气道炎症的关系,结果显示哮喘急性期痰液中 IL-4、IL-8 显著高于哮喘缓解期和对对照组,哮喘缓解期痰液中 IL-4、IL-8 显著高于对照组;哮喘急性期痰液中 IFN- γ 显著低于哮喘缓解期和对对照组,哮喘缓解期痰液中 IFN- γ 显著低于对照组;相关性分析显示,支气管哮喘患儿痰液中 IL-4、IL-8 与抗炎因子 IFN- γ 均呈负相关。从机制上分析,IL-8 可以调控 B 细胞的自分泌生长,参与白细胞的浸润和募集,可诱导炎症产生,参与哮喘发生的多个环节^[22,23]。IFN- γ 可抑制 Th2 细胞反应,促进 Th1 细胞分化,是气道炎症反应的重要的抑制因子^[24,25]。IFN- γ 可抑制肺内变应原诱导的嗜酸性粒细胞性炎症,对于抑制哮喘气道的炎症与改善哮喘的症状具有重要价值^[26,27]。本研究也显示急性哮喘组、慢性哮喘组、哮喘缓解组的白细胞计数与嗜酸性粒细胞计数高于正常对照组,慢性哮喘组高于急性哮喘组、哮喘缓解组,与朱燕华^[28]等学者的研究类似,通过探究石仙桃多糖对哮喘大鼠辅助性 T 细胞 Th1/Th2 表达及肺部炎症的影响,显示哮喘模型组大鼠肺泡灌洗液中白细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞计数均高于正常对照组,从机制上分析,哮喘可使得嗜酸性粒细胞黏附于血管内皮细胞并促进其成熟、激活、分化以及脱颗粒,还可增强其细胞毒性作用^[29,30]。同时哮喘患者气道中炎性细胞以中性粒细胞浸润为主,也会导致白细胞计数与嗜酸性粒细胞计数正常^[31,32]。

哮喘是一种气道慢性炎症性疾病,机体内 Th1/Th2 的失衡是哮喘发病的重要机制,IL-8、IFN- γ 的合成与分泌模式的改变对机体免疫功能调节失衡发挥着不同程度的效应^[33,34]。本研究 Pearson 相关分析显示哮喘大鼠的血清 IL-8、IFN- γ 含量与疾病分期存在相关性。提示 IL-8、IFN- γ 参与了哮喘的气道炎症反应与气道重塑的病理过程,两者水平可以在一定程度上表示哮喘病情的严重程度。本研究应用动物实验,取得了一定的结果,值

得后续的研究人员参考,不过本研究的样本数量比较少,且没有进行影响因素分析,疾病分期的方法也比较简单,将在后续研究中进行探讨。

总之,哮喘大鼠多伴随有 IL-8 的高表达与 IFN- γ 的低表达,两者的表达水平与疾病分期存在相关性,可用于临床病情判断与治疗指导。

参 考 文 献(References)

- [1] 王亚洲,何鹏,王丹虹.孟鲁司特钠通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路影响哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖和凋亡[J].吉林大学学报(医学版),2020,46(2): 274-279
- [2] D'costa S, Ayyadurai S, Gibson AJ, et al. Mast cell corticotropin-releasing factor subtype 2 suppresses mast cell degranulation and limits the severity of anaphylaxis and stress-induced intestinal permeability[J]. Int J Mol Sci, 2019, 143(5): 1865-1877
- [3] 杨卫,许晓云,监士宁,等.早期吸入布地奈德对过敏性哮喘模型大鼠肺功能、骨桥蛋白及 α -SMA 的影响[J].医学研究与教育,2020,37(2): 31-36
- [4] Dehdar K, Mahdidoust S, Salimi M, et al. Allergen-induced anxiety-like behavior is associated with disruption of medial prefrontal cortex - amygdala circuit [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 9(1): e19586
- [5] Doaei P, Rajaei Z, Roghani M, et al. Effects of Boswellia serrata resin extract on motor dysfunction and brain oxidative stress in an experimental model of Parkinson's disease [J]. Avicenna J Phytomed, 2019, 9(3): 281-290
- [6] Eftekhari N, Moghimi A, Mohammadian Roshan N, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of hydro-ethanolic extract of Ocimum basilicum leaves and its effect on lung pathological changes in an ovalbumin-induced rat model of asthma [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): e349
- [7] Ghaderi M, Oryan S, Yousofvand N, et al. Inhibition of Airway Contraction and Inflammation by Pomalidomide in a Male Wistar Rat Model of Ovalbumin-induced Asthma [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2019, 18(2): 209-217
- [8] Ghobadi H, Alipour MR, Keyhanmanesh R, et al. Effect of High-fat Diet on Tracheal Responsiveness to Methacholine and Insulin Resistance Index in Ovalbumin-sensitized Male and Female Rats[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2019, 18(1): 48-61
- [9] Abs V, Bonicelli J, Kacza J, et al. Equine bronchial fibroblasts enhance proliferation and differentiation of primary equine bronchial epithelial cells co-cultured under air-liquid interface [J]. PLoS One, 2019, 14(11): e0225025
- [10] Boskabady MH, Kaveh M, Shakeri K, et al. Hydro-Ethanolic Extract of Portulaca Oleracea Ameliorates Total and Differential WBC, Lung Pathology and Oxidative Biomarkers in Asthmatic Rats [J]. Iran J Pharm Res, 2019, 18(4): 1947-1958

- [11] Jia XX, Zhu TT, Huang Y, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates asthma airway remodeling by influencing the expression of c-Myc and cyclin D1 via the p38 MAPK-dependent pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3431-3438
- [12] Jiang H, Duan J, Xu K, et al. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 459-466
- [13] Karimi A, Shahrooz R, Hobbenagh R, et al. Histological Evidence for Therapeutic Induction of Angiogenesis Using Mast Cells and Platelet-Rich Plasma within A Bioengineered Scaffold following Rat Hindlimb Ischemia[J]. *Cell J*, 2020, 21(4): 391-400
- [14] Kaveh M, Eftekhari N, Boskabady MH. The effect of alpha linolenic acid on tracheal responsiveness, lung inflammation, and immune markers in sensitized rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(3): 255-261
- [15] Li Y, Du Y, Zhang A, et al. Role of CCR7 on dendritic cell mediated immune tolerance in the airways of allergy-induced asthmatic rats[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4425-4432
- [16] Qin W, Wu X, Jia Y, et al. Suhuang antitussive capsule inhibits NLRP3 inflammasome activation and ameliorates pulmonary dysfunction via suppression of endoplasmic reticulum stress in cough variant asthma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118(13): e109188
- [17] 李永锋. 老年急性重症哮喘患者血浆生长激素释放肽和嗜酸性粒细胞趋化蛋白水平的变化及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(11): 3024-3026
- [18] Rajizadeh MA, Najafipour H, Samareh Fekr M, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Effects of Myrtenol in the Rats with Allergic Asthma[J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(3): 1488-1498
- [19] Ran S, Sun F, Song Y, et al. The Study of Dried Ginger and Linggan Wuwei Jiangxin Decoction Treatment of Cold Asthma Rats Using GC-MS Based Metabolomics[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: e284
- [20] Saadat S, Mokhtari-Zaer A, Hadjzadeh MA, et al. Rosuvastatin Affects Tracheal Responsiveness, Bronchoalveolar Lavage Inflammatory Cells, and Oxidative Stress Markers in Hyperlipidemic and Asthmatic Rats[J]. *PLoS One*, 2019, 18(6): 624-638
- [21] 白鹏, 韩桂珍, 鲁丽. 支气管哮喘患儿痰液中 CXCR2、CCR1、CCL3、CCL2 表达及与肺功能和气道炎症的关系 [J]. *河北医药*, 2019, 41(23): 3555-3558
- [22] Saadat S, Naghdi F, Ghorani V, et al. Histamine (H1) Receptors, Cyclooxygenase Pathway and Nitric Oxide Formation Involved in Rat Tracheal Smooth Muscle Relaxant Effect of Berberine [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(3): 320-331
- [23] Thakur VR, Khuman V, Beladiya JV, et al. An experimental model of asthma in rats using ovalbumin and lipopolysaccharide allergens[J]. *Heliyon*, 2019, 5(11): e02864
- [24] Xiong Y, Hu S, Zhou H, et al. High-throughput 16S rDNA sequencing of the pulmonary microbiome of rats with allergic asthma [J]. *Genes Dis*, 2020, 7(2): 272-282
- [25] Xu C, Wu X, Lu M, et al. Protein tyrosine phosphatase 11 acts through RhoA/ROCK to regulate eosinophil accumulation in the allergic airway[J]. *Faseb J*, 2019, 33(11): 11706-11720
- [26] Yaghchiyan M, Roshangar L, Farhangi MA, et al. Histologic, Metabolic, and Inflammatory Changes in the Liver of High-fat Diet-induced Obese Rats before and after Vitamin D Administration [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(4): 402-411
- [27] Zainal Z. Effects of Palm Oil Tocotrienol-Rich Fraction (TRF) and Carotenes in Ovalbumin (OVA)-Challenged Asthmatic Brown Norway Rats[J]. *Sci Rep*, 2019, 20(7): e1764
- [28] 朱燕华, 黄梅青, 赵世元. 石仙桃多糖(PCLP)对哮喘大鼠辅助性 T 细胞 Th1/Th2 表达及肺部炎症的影响 [J]. *广西医学*, 2018, 40(10): 1192-1195
- [29] Zhang T, Zheng Y, Gao Y, et al. Exposure to PM (2.5) affects blood lipid levels in asthmatic rats through notch signaling pathway[J]. *Can Respir J*, 2019, 18(1): e160
- [30] 黄小珊, 蓝凤齐, 唐汉庆, 等. 木姜子和忍冬藤配伍醇提物对哮喘细胞外信号调节激酶 1/2- 白细胞介素 -17 通路及细胞增殖凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(7): 775-778
- [31] 林益平, 吴美玲, 魏艳丽, 等. 汉防己甲素对卵蛋白诱导大鼠哮喘模型的抗氧化保护作用[J]. *浙江医学*, 2020, 42(3): 227-231
- [32] Zheng JQ, Zhang GR, Li J, et al. Neutrophil elastase inhibitor suppresses oxidative stress in obese asthmatic rats by activating Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 361-369
- [33] Zhou DD, Ran J, Li CC, et al. Metallothionein-2 is associated with the amelioration of asthmatic pulmonary function by acupuncture through protein phosphorylation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: e109785
- [34] Zhu H, Wang H. Inhibitory effects of catalpol coordinated with budesonide and their relationship with cytokines and Interleukin-13 expression[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10): 6413-6421