

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.006

小鼠哮喘发作过程中相关炎症因子的动态变化*

王 硕¹ 王真奎² 张婉莹¹ 李艳丽³ 薛 丽^{1Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院 检验科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学附属第一医院 神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001; 3 黑龙江省农垦总局总医院 检验科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:研究实验性哮喘小鼠模型在诱导哮喘发作不同时间点外周血中细胞因子 IL-13、Eotaxin、MCP-1 和 TNF- α 以及肺部浸润的炎症细胞数量变化。**方法:**将 25 只健康 6-8 周龄的雌性 BALB/c 小鼠随机分成模型组 and 对照组。利用卵清蛋白(OVA)诱导建立小鼠哮喘模型,模型组(Asthma)小鼠于第 0、7 天经腹腔注射卵清蛋白(OVA)致敏小鼠。第 14-20 天连续 7 天用 1%OVA 雾化激发小鼠哮喘发作,每次 20 min,观察临床症状。正常对照组(Control)小鼠以 0.9%NaCl 代替 OVA 进行腹腔注射和雾化吸入。比较两组小鼠肺组织病理切片 HE 染色结果、肺泡灌洗液(BALF)中炎性细胞分类计数及细胞因子 IL-13、Eotaxin、MCP-1 和 TNF- α 的浓度变化。**结果:**模型组小鼠 BALF 中 IL-13 的水平在试验早期(致敏 2 天)即开始上升达 68.9 ± 4.34 ,此时 Eotaxin 和 MCP-1 未见明显升高;致敏 7 天时 IL-13、Eotaxin 和 MCP-1 均明显高于对照组,分别为 88.3 ± 3.39 、 67.4 ± 4.24 和 38.9 ± 3.1 ;激发 1 天组小鼠 BALF 中 IL-13、Eotaxin 和 MCP-1 浓度持续增高至最后一次激发后 1 天;而 TNF- α 在激发 1 天时出现明显升高达 136.9 ± 11.9 ,持续到最后一次激发后 1 天;从激发 1 天肺泡灌洗液染色显微镜下观察明以淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润为主。肺组织 HE 染色显示哮喘组小鼠气道上皮有不同程度脱落,支气管平滑肌显著增厚,血管周围水肿,炎性细胞浸润。**结论:**在哮喘发生过程中,IL-13 水平在致敏初期即开始升高,随着继续给予 OVA,Eotaxin 和 MCP-1 水平呈现显著增高;并伴随越来越多炎症细胞在肺部浸润,TNF- α 水平出现缓慢增高,进而加重哮喘发作。

关键词:支气管哮喘;白介素 13;嗜酸性粒细胞趋化因子;单核细胞趋化因子;肿瘤坏死因子 α **中图分类号:** R-33; R562.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)18-3428-04

The Time Course Change of Cytokines in Asthmatic Mice Model*

WANG Shuo¹, WANG Zhen-kui², ZHANG Wan-ying¹, LI Yan-li³, XUE Li^{1Δ}

(1 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Clinical Laboratory, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Neurology, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

3 The Agricultural Hospital of Heilong Jiang Province, Clinical Laboratory, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the variation of IL-13, Eotaxin、MCP-1 and TNF- α in BALF from sensitized to challenge of asthmatic mice, and further explored the inflammatory cell infiltration in lung tissue. **Methods:** The model of asthma in mice was established by ovalbumin (OVA) sensitizing 25 BALB/c mice were randomly divided into five groups included control group, sensitized on 2 days and 7 days, challenged on 1 day, last challenged after 1 day. Each group contains five mice. All sensitized and challenged groups were administered intraperitoneally 0.1 mL of 0.01% OVA and 0.1 mL of 2% Al(OH)₃. The bronchoalveolar lavage fluid (BALF) levels of IL-13, Eotaxin, MCP-1 and TNF- α were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); The differential cell count was prepared using a cytospin and stained with Wright-Giemsa during OVA sensitize and challenge. The pathocytological analysis was performed in the lung tissue with HE staining. **Results:** The level of IL-13 was increased at sensitized on days 2 ($P < 0.05$) for 68.9 ± 4.34 in BALF. From sensitized on days 7 the levels of IL-13, Eotaxin and MCP-1 were significantly higher than the control group, were 88.3 ± 3.39 , 67.4 ± 4.24 and 38.9 ± 3.1 respectively. From challenged on 1 day the levels of IL-13, Eotaxin, and MCP-1 persist to increase until last challenged after 1 days ($P < 0.001$). TNF- α was increased from challenged on 1 day, was 136.9 ± 11.9 . It persisted to after last challenged 1 days ($P < 0.05$). At challenged on 1 day the numbers of lymphocytes and eosinophils were increased ($P < 0.05$) and the number of inflammatory cells was significantly increased. **Conclusion:** Our studies suggest that at initial stage of OVA sensitize IL-13 up-regulated to promote secretion of Eotaxin and MCP-1 and inflammatory cells infiltration, These cytokines play important roles in asthma which improve study the pathogenesis of asthma.

Key words: Bronchial asthma; Interleukin-13; Eotaxin; MCP-1; TNF- α **Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R562.62 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2019)18-3428-04

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研项目(2012-718)

作者简介:王硕(1989-),硕士,住院医师,研究方向:分子生物学在临床检验中的应用,

E-mail: wangshuo0808@sina.com, 电话: 15104577774

 Δ 通讯作者:薛丽(1980-),博士,副主任医师,研究方向:血液系统疾病的机制研究, E-mail: 13904812026@163.com

(收稿日期:2019-02-28 接受日期:2019-03-23)

前言

支气管哮喘是一种过敏性疾病,其特征为各种炎症因子、趋化因子分泌增加、异常的气道粘膜炎症反应,肺组织炎症细胞浸润,气道阻塞和气道高反应性^[1-3]。目前哮喘的发病机制尚不十分清楚,一般认为细胞因子白介素-13(IL-13)、嗜酸细胞趋化因子(Eotaxin)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和人单核细胞趋化因子(MCP-1)均在哮喘炎症反应和细胞免疫中起重要的作用^[4-7]。目前,特异性抗细胞因子治疗已经作为一些哮喘治疗的潜在靶点。常见的抗 IL-13、抗 TNF- α 和抗 IL-4 等的治疗正在临床研究阶段^[8]。本实验主要通过测定在 OVA 诱发的哮喘小鼠模型的致敏和激发阶段 Th2 细胞因子 IL-13、趋化因子 Eotaxin、MCP-1、TNF- α 以及肺组织炎症细胞的变化,探讨各种炎症因子及炎症细胞在哮喘发作过程中的动态变化,进一步阐明哮喘的免疫发病机制,为临床靶向治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂

选择清洁级雌性 BALB/c 小鼠 25 只,7 周龄,体重 18 g-22 g,由哈尔滨医科大学附属第二医院动物实验中心提供,SPF 级。卵白蛋白(OVA, Grade II)购于美国 Sigma 公司,氢氧化铝(分析纯级)购自苏州天申化工公司。多聚甲醛购自上海生工生物工程股份有限公司。小鼠肺泡灌洗液 IL-13、Eotaxin、MCP-1 和 TNF- α ELISA 试剂盒均购自 Cloud-clone Corp。上海科华全自动酶标检测仪:Model 450。鱼跃 402B 型超声雾化器,江苏鱼跃医疗设备股份有限公司生产。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及模型建立 模型组(Asthma)小鼠于第 0、7 天分别予 0.01% 卵白蛋白(OVA)和 2% Al(OH)₃ 0.1 mL 腹腔注射以致敏小鼠。第 14-17 天连续 4 天用 1%OVA 雾化激发小鼠哮喘^[9]。第一次注射后 2 天处死 5 只小鼠为致敏 2 天组(I 组),第二次注射后 2 小时处死 5 只小鼠为致敏 7 天组(II 组),第一次雾化吸入后 1 天处死 5 只小鼠为激发 1 天组(III 组),最后一次雾化吸入后 1 天处死 5 只小鼠为最后一次激发后 1 天组(IV 组)。正常对照组(Control)小鼠在第 0、7 天经腹腔注射

生理盐水致敏小鼠;第 14-17 天连续 4 天用生理盐水雾化激发小鼠,在最后一次雾化吸入后 1 天处死 5 只小鼠为正常对照组。

1.2.2 标本制备 (1)肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的收集与保存小鼠按体重给予 10%水合氯醛(0.6 g/kg)腹腔注射麻醉后,采集标本。

切开小鼠颈部皮肤,暴露气管,向心端插入医用留置针,以 1.5 mL 生理盐水行左肺灌洗反复 3 次,充分回收约 1 mL。将收集的 BALF 以 1000 r/min 离心 10 min,取上清液约 0.8 mL,保存于 -80℃ 冰箱备用。沉淀涂片后进行瑞氏染色镜检。

(2)肺组织标本留取:取右肺中上段置于液氮中保存,用于 HE 染色观察肺组织病理变化。

1.2.3 检测方法 (1)支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-13、Eotaxin、MCP-1 和 TNF- α 检测:测定小鼠肺泡灌洗液中 IL-13、Eotaxin、MCP-1 和 TNF- α 水平,采用 Cloud-clone Corp.提供的 ELISA 试剂盒。

(2)支气管肺泡灌洗液细胞沉淀涂片:将收集的 BALF 1000 r/min,离心 10 min,将沉淀用于涂片进行瑞氏-吉姆萨染色观察炎症细胞浸润情况。

(3)肺组织切片 HE 染色:将肺组织石蜡包埋切片,常规脱蜡至水,经过清洗苏木素染色 5 min,盐酸乙醇分化,伊红染色 2 min,乙醇脱水二甲苯透明,中性树胶封片。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。首先对所得数据进行正态性和方差齐性检验,各组数据均符合正态分布。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各组均数方差齐者采用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各实验组小鼠肺泡灌洗液中 IL-13、Eotaxin、MCP-1 和 TNF- α 的浓度变化

各实验组小鼠肺泡灌洗液中 IL-13、Eotaxin、MCP-1 和 TNF- α 的变化见表 1。可见从致敏 7 天起 IL-13、Eotaxin 和 MCP-1 均明显高于对照组,分别达到 88.3 ± 3.39 、 67.4 ± 4.24 和 38.9 ± 3.1 。激发 1 天开始各指标均进一步升高,且持续到最后一次激发后 1 天。

表 1 哮喘诱导过程中小鼠肺泡灌洗液中 IL-13、Eotaxin、MCP-1 和 TNF- α 的水平变化

Table 1 The level of IL-13, Eotaxin, MCP-1 and TNF- α in BALF of mice in each group

Groups	Amount(n)	IL-13 (pg/mL)	Eotaxin (pg/mL)	MCP-1 (ng/L)	TNF- α (pg/mL)
Control	5	62.6 $\pm$ 2.14	55.1 $\pm$ 5.69	34.9 $\pm$ 2.19	110.9 $\pm$ 12.6
Sensitized on 2 days	5	68.9 $\pm$ 4.34*	52.3 $\pm$ 4.57	35.1 $\pm$ 3.1	121 $\pm$ 12.1
Sensitized on 7 days	5	88.3 $\pm$ 3.39**	67.4 $\pm$ 4.24*	38.9 $\pm$ 3.1*	122.2 $\pm$ 12.8
Challenged on 1 day	5	89.4 $\pm$ 3.03**	83.2 $\pm$ 5.94**	41.3 $\pm$ 3.41*	136.9 $\pm$ 11.9*
Last challenged after 1 day	5	139.6 $\pm$ 7.28**	89.6 $\pm$ 5.46**	45.7 $\pm$ 1.41**	266.2 $\pm$ 28.8**

*compared with the control group, $P<0.05$; ** compared with the control group, $P<0.001$.

2.2 各组小鼠 BALF 中炎症细胞数量的变化

本研究第一次探讨哮喘发生过程中不同时间点 BALF 中炎症细胞(淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)浸润情况。

与对照组相比,从激发第 1 天嗜酸性粒细胞和淋巴细胞百分比即明显增加差异显著($P<0.001$)。表 2。

表 2 哮喘发作不同时间点小鼠 BALF 中炎症细胞变化

Table 2 The count of inflammatory cells in BALF during induced asthmatic mice

Groups	Lymphocyte ($\times 10^4/\text{mL}$)	Eosinophils ($\times 10^3/\text{mL}$)	Neutrophil ($\times 10^3/\text{mL}$)
Control	5.2 $\pm$ 1.47	0.8 $\pm$ 0.27	6.8 $\pm$ 1.5
Sensitized on 2 days	5.77 $\pm$ 1.52	0.84 $\pm$ 0.22	7.4 $\pm$ 2.1
Sensitized on 7 days	9.20 $\pm$ 2.46*	2.2 $\pm$ 1.65	10.7 $\pm$ 4.3
Challenged on 1 day	11.4 $\pm$ 2.77**	8.9 $\pm$ 2.3**	14.8 $\pm$ 5.6*
Last challenged after 1 day	22.1 $\pm$ 4.31**	17.5 $\pm$ 3.2**	15.6 $\pm$ 3.5**

*compared with the control group, $P<0.05$; ** compared with the control group, $P<0.001$.

2.3 哮喘发作不同时间点肺组织的病理学改变

正常对照组支气管和肺泡结构正常,未见炎症细胞浸润。哮喘模型组从激发 1 天起肺组织呈现明显的哮喘病理改变,可

见支气管黏膜下水肿,支气管平滑肌外大量炎症细胞浸润,支气管黏膜皱壁增多,有黏膜脱落现象。图 1。

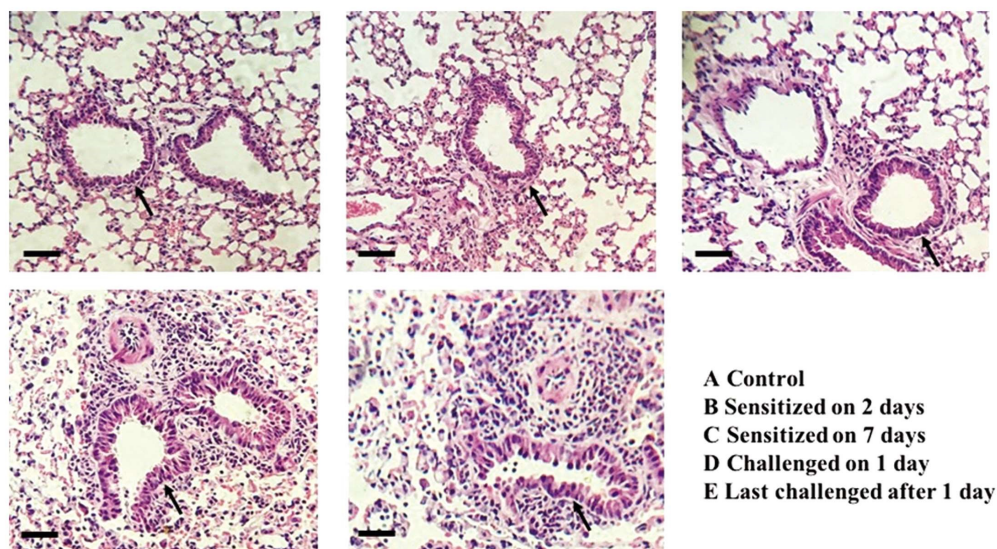


图 1 哮喘发作不同时间点模型小鼠肺组织的 HE 染色 ($\times 200$) (黑色箭头所示黏膜壁增厚)

Fig.1 HE staining of the lung tissue in different groups ($\times 200$)

3 讨论

支气管哮喘的病理特征主要为气道炎症及肺组织结构和功能改变,这些反应直接受多种细胞因子的调控^[10]。它的发生是一种由多种细胞因子和趋化因子参与的,以气道炎症、支气管高反应性及可逆性气道阻塞为特征的慢性气道炎症性疾病^[11,12]。在各种粘附分子、细胞因子、趋化因子及炎症介质的相互作用下,炎症细胞在肺组织募集导致哮喘炎症形成^[13-15]。本实验观察到小鼠肺泡灌洗液中 IL-13 浓度从致敏 2 天就开始上升,而此时肺泡灌洗液中趋化因子和肺组织中炎性细胞未见增多,提示哮喘初期小鼠肺泡灌洗液中 IL-13 水平的增加主要由气道局部的气道上皮细胞和平滑肌细胞分泌引起。随着 OVA 刺激和激发时间的延长,趋化因子增加诱使各种炎症细胞向肺部募集,IL-13 水平进一步增高达到高峰。

国内外研究显示,在哮喘的发病过程中细胞因子 IL-13 起主要作用,它可以通过转录激活因子 -6(STAT6)信号传导途径诱导气道平滑肌细胞释放 Eotaxin,并与嗜酸性粒细胞(EOS)表面 CCR3 结合,促进 EOS 等炎症细胞向气道募集而引起气道炎症^[16-18]。而且痰液中嗜酸性粒细胞和中性粒细胞百分比可以

确定气管炎症和哮喘表型^[10]。近年来,大量实验证实淋巴细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞等均能产生 MCP-1, MCP-1 作为一种具有趋化及活化单核/巨噬细胞功能的细胞趋化因子被熟知,通过趋化单核/巨噬细胞向炎症部位聚集和活化^[9]。另外,最近研究显示趋化因子尤其 Eotaxin 和 MCP-1 在促进 IL-13 介导的过敏性肺反应中起重要作用^[19,20]。本研究显示哮喘发作时首先诱发 Th2 细胞因子 IL-13 升高,而后出现肺上皮细胞合成 Eotaxin 和 MCP-1 增加,提示 OVA 诱导哮喘发作早期出现细胞因子增加可以进一步诱导趋化因子的分泌,从而促进相应细胞趋化至炎症部位,分泌更多的炎性介质,以正反馈形式促使哮喘发作。

急性感染性疾病发作时, TNF- α 作为一种促炎性因子,在体内血清水平可以明显增高。许多炎症细胞,像嗜酸性粒细胞和单核细胞等均可以产生 TNF- α , 其中后者是产生 TNF- α 的主要核心^[21,22]。在呼吸道疾病中, TNF- α 在诱导气道高反应性和嗜酸性粒细胞向炎症部位的聚集中起重要作用^[23-25]。当变应原刺激机体时,肺组织巨噬细胞活化,释放大量炎性介质如 TNF- α , 激活 T 淋巴细胞,进而分泌 IL-2 和 NO 等炎症介质,参与肺上皮细胞的损伤和气道炎症反应,进而导致哮喘的发生

和加重^[24]。因此大量研究表明在哮喘患者的痰、肺泡灌洗液、外周血及支气管黏膜均有表达高水平的 TNF- α ^[21]。IL-13 和 TNF- α 的分泌增加可以进一步引起引起支气管哮喘的急性发作,表现为炎症细胞浸润、杯状细胞增生和支气管平滑肌收缩等^[26]。尤其,IL-4 和 IL-13 在哮喘肺组织表达均增高被认为是最主要的调节因子,我们以往的研究也指出哮喘发生过程中,肺泡灌洗液中 Th2 细胞因子 IL-13 的升高明显先于 IL-4^[27]。而且,IL-13 可以进一步诱导气道平滑肌释放 Eotaxin 及 MCP-1 促进哮喘发生^[28]。

随着 OVA 刺激,哮喘小鼠模型肺泡液中 IL-13 水平在致敏 2 天即上升,Eotaxin 和 MCP-1 分别在致敏 7 天和激发 1 天时开始升高,同时 IL-13 水平亦达到高峰,且持续到最后一次激发后 1 天,说明抗原刺激机体后首先引起 IL-13 分泌增多。IL-13 能够刺激呼吸道上皮细胞分泌 Eotaxin 及 MCP-1,促进嗜酸性粒细胞和单核巨噬细胞等炎症细胞向呼吸道炎症部位聚集,进一步促进炎症介质的分泌使 IL-13 浓度达到高峰和 TNF- α 浓度升高,进一步加重了哮喘的发作。研究哮喘发病机制中 IL-13 及其相关炎症介质的作用,以期有效的应用免疫学疗法对哮喘的发生发展进行干预和治疗。

参考文献(References)

- [1] Sally E Wenzel. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches[J]. Nat. Med, 2012, 18(5): 716-725
- [2] J Tod Olin, Michael E Wechsler. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment [J]. BMJ, 2014, 349: 5517
- [3] Fernando D Martinez, Vercelli D. Asthma [J]. Lancet, 2013, 382 (9901): 1360-1372
- [4] Marie Godar, Kim Deswarte, Karl Vergote, et al. A bispecific antibody strategy to target multiple type 2 cytokines in asthma [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018, 142(4): 1185-1193
- [5] Peng Q, Matsuda T, Hirst SJ. Signaling pathways regulating interleukin-13-simulated chemokine release from airway smooth muscle [J]. Am J Respir Crit Med, 2004, 169(5): 596-603
- [6] Mattes J, Foster PS. Regulation of eosinophil migration and Th2 cell function by IL-5 and eotaxin [J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003, 2(2): 169-174
- [7] Lee SU, Sung MH, Ryu HW, et al. Verproside inhibits TNF- α -induced MUC5AC expression through suppression of the TNF- α /NF- κ B pathway in human airway epithelial cells [J]. Cytokine, 2016, 77: 168-175
- [8] Tomkinson A, Tepper J, Morton M, et al. Inhale vs subcutaneous effects of a dual IL-4/IL-13 antagonist in a monkey model of asthma [J]. Allergy, 2010, 65(1): 69-77
- [9] Kim SG, Lee E, Park NY, et al. Britanin attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in murine asthma model [J]. Arch Pharm Res, 2016, 39(7): 1006-1012
- [10] Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(3): 183-192
- [11] Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Severe NHLBI. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis[J]. J. Allergy Clin. Immunol, 2014, 133: 1557
- [12] ST Holgate. Pathogenesis of asthma [J]. Clinical and Experimental Allergy, 2008, 38(6): 872-897
- [13] Francieli Vuolo, Fabricia Petronilho, Beatriz Sonai, et al. Evaluation of Serum Cytokines Levels and the Role of Cannabidiol Treatment in Animal Model of Asthma[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 538670
- [14] TG Uhm, BS Kim, YS Chung. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma[J]. Allergy Asthma and Immunology Research, 2012, 4(2): 68-79
- [15] ER Walsh, J Thakar, K Stokes, et al. Computational and Experimental Analysis Reveals a Requirement for Eosinophil-Derived IL-13 for the Development of Allergic Airway Responses in C57BL/6 Mice[J]. The Journal of Immunology, 2012, 186: 2936-2949
- [16] Paplińska M, Grubek-Jaworska H, Chazan R. Role of eotaxin in the pathophysiology of asthma [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2007, 75(2): 180-185
- [17] CE Brightling, S Saha, F Hollins. Interleukin-13: prospects for new treatments[J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40(1): 42-49
- [18] Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, et al. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma[J]. Allergy, 2013, 68(3): 402-406
- [19] Huang H, Nie W, Qian J, et al. Effects of TNF- α polymorphisms on asthma risk: a systematic review and meta-analysis [J]. J Investig Allergol Clin Immunol., 2014, 24(6): 406-417
- [20] Wu YM, Xue ZW, Zhang LL, et al. Comparable Function of γ -Tocopherols in Asthma Remission by Affecting Eotaxin and IL-4 [J]. Adv Clin Exp Med., 2016, 25(4): 643-648
- [21] Najam FI, Giasuddin AS, Shembesh AH. Tumour necrosis factors in childhood asthma[J]. Indian J Pediatr, 2001, 68(3): 217-222
- [22] Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Sicam-1 and TNF- α in asthma and rhinitis: relationship with the presence of atopy [J]. J Asthma, 2011, 48(7): 660-666
- [23] Nguyen TH, Maltby S, Simpson JL, et al. TNF- α and Macrophages Are Critical for Respiratory Syncytial Virus-Induced Exacerbations in a Mouse Model of Allergic Airways Disease[J]. J Immunol, 2016, 196 (9): 3547-3558
- [24] Choi JP, Kim YS, Kim OY, et al. TNF-alpha is a key mediator in the development of Th2 cell response to inhaled allergens induced by a viral PAMP double stranded RNA[J]. Allergy, 2012, 67(9): 1138-1148
- [25] Ozkars MY, Keskin O, Tokur M. Comparing the effects of fluticasone, anti-IgE and anti-TNF treatments in a chronic asthma model[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2018, 46(3): 226-223
- [26] Liravi B, Piedrafita D, Nguyen G, et al. Dynamics of IL-4 and IL-13 expression in the airways of sheep following allergen challenge [J]. BMC Pulm Med, 2015, 15: 101
- [27] 程静, 梁红艳, 姜晓峰. 哮喘造模不同阶段的小鼠支气管肺泡灌洗液中 IL-4、IL-12、IL-13 的检测及意义[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17 (4): 643-646
- [28] Paul E Moore, Trudi L Church, David D Chism. IL-13 and IL-4 cause eotaxin release in human airway smooth muscle cells: a role for ERK [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 282: 847-853