

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.22.012

白介素-35对哮喘患者外周血单个核细胞糖皮质激素抵抗的作用及机制研究*

薛方苏¹ 钱雷² 陈国萍³ 朱述阳^{1Δ} 马苗⁴

(1 徐州医科大学附属医院呼吸内科 江苏 徐州 221006; 2 滨海县人民医院检验科 江苏 盐城 224500;

3 滨海县人民医院呼吸内科 江苏 盐城 224500; 4 南京鼓楼医院呼吸与危重症医学科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨白介素(IL)-35对哮喘患者外周血单个核细胞糖皮质激素抵抗的作用及机制。**方法:**选择2017年8月至2018年11月于徐州医科大学附属医院和滨海县人民医院确诊的哮喘患者54例,其中20例为激素抵抗型患者(SR组),34例为激素敏感型患者(SS组)。采用Luminex200液相芯片法检测哮喘患者外周血IL-35的水平;体外分离培养两组患者外周血单个核细胞;通过检测细胞培养上清IL-6的水平确定地塞米松(DEX)对单个核细胞的半抑制浓度及最大抑制率;流式细胞术检测单个核细胞内磷酸化-p38丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK)平均荧光强度及表达p-p38 MAPK单个核细胞率。**结果:**SR组患者外周血IL-35水平显著低于SS组($P<0.05$);与SS组比较,SR组DEX半抑制浓度显著升高而最大抑制率显著降低,且单个核细胞内p-p38 MAPK平均荧光强度显著升高($P<0.05$);哮喘患者外周血清IL-35水平与DEX半抑制浓度和外周血单个核细胞内p-p38 MAPK荧光强度呈负相关($r=-0.351, r=-0.352, P<0.001$),与最大抑制率呈正相关($r=0.450, P<0.001$);SS组:与IL-35+脂多糖(LPS)组比较,IL-35+DEX+LPS组表达p-p38 MAPK单个核细胞率显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);SR组:IL-35+DEX+LPS组表达p-p38 MAPK单个核细胞率无显著变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**IL-35能够减轻哮喘患者糖皮质激素抵抗,其机制可能是通过抑制单个核细胞内p-p38 MAPK的表达。

关键词:白介素-35;哮喘;单个核细胞;糖皮质激素

中图分类号:R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)22-4257-04

Effect and Mechanism Research of Interleukin-35 on Glucocorticoid Resistance of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Asthma*

XUE Fang-su¹, QIAN Lei², CHEN Guo-ping³, ZHU Shu-yang^{1Δ}, MA Miao⁴

(1 Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Binhai People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, 224500, China;

3 Department of Respiratory Medicine, Binhai People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, 224500, China;

4 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanjing Gulou Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect and mechanism of interleukin (IL)-35 on glucocorticoid resistance of peripheral blood mononuclear cells in patients with asthma. **Methods:** 54 asthma patients who were diagnosed in Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University and Binhai People's Hospital from August 2017 to November 2018 were selected, including 20 patients with hormone resistant type (SR group), 34 patients with hormone sensitive type (SS group). The level of IL-35 in peripheral blood of asthmatic patients was detected by Luminex 200 liquid chip method. Peripheral blood mononuclear cells were isolated and cultured in vitro from two groups of patients: The semi inhibitory concentration and maximum inhibitory rate of dexamethasone (DEX) on mononuclear cells were determined by detecting the level of IL-6 in cell culture supernatant. The average fluorescence intensity of phosphorylated-p38 mitogen activated protein kinase (p-p38 MAPK) and the percentage of mononuclear cells expressing p-p38 MAPK were detected by flow cytometry. **Results:** The level of IL-35 in serum of SR group was significantly lower than that of the SS group ($P<0.05$). Compared with SS group, the optimal semi-inhibitory concentration of DEX was significantly increased while the maximum inhibitory rate was significantly decreased, and the average fluorescence intensity of p-p38 MAPK in mononuclear cells was significantly increased of SR group ($P<0.05$). The level of IL-35 in peripheral serum of asthma patients was negatively correlated with the semi inhibitory concentration of DEX and the fluorescence intensity of p-p38 MAPK in peripheral blood mononuclear cells ($r=-0.351, r=-0.352, P<0.001$), positively correlated with the maximal inhibition rate ($r=0.450, P<0.001$). SS group: compared with IL-35+lipopolysaccharide (LPS) group, the expression of p-p38 MAPK in IL-35 + DEX + LPS group was significantly decreased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). SR group: There was no significant difference in the rate of mononuclear cells expressing p-p38 MAPK in the IL-35+DEX+LPS group ($P>0.05$). **Conclusions:**

* 基金项目:江苏省临床医学科技专项项目(BE2015611)

作者简介:薛方苏(1987-),女,本科,主治医师,研究方向:哮喘诊治,E-mail: xuefangsu@163.com

Δ 通讯作者:朱述阳(1963-),男,硕士,主任医师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail: xyszshuyang@163.com

(收稿日期:2020-06-08 接受日期:2020-06-30)

IL-35 can reduce glucocorticoid resistance in asthma patients, the mechanism may be through inhibiting the expression of p-p38 MAPK in mononuclear cells.

Key words: Interleukin-35; Asthma; Mononuclear cells; Glucocorticoid

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)22-4257-04

前言

糖皮质激素是目前临床治疗支气管哮喘最有效的药物,大部分患者通过糖皮质激素治疗能够有效地改善肺功能及临床症状,但仍有部分患者对糖皮质激素类药物敏感性低,治疗无效,称之为激素抵抗型哮喘^[1-3],给临床治疗带来了一定的困难。研究表明,单个核细胞的活化与激素抵抗型哮喘的发生密切相关,与激素敏感型患者比较,激素抵抗型哮喘患者外周血单个核细胞高度活化^[4-6]。因此,抑制外周血单个核细胞的活化可能是治疗哮喘的新途径。白介素(IL)-35是一种新型的抗炎因子,在哮喘的发病机制中发挥着重要的作用^[7]。在哮喘的动物模型中,IL-35能够抑制支气管肺泡灌洗液中促炎因子及促炎细胞的产生^[8,9],但是IL-35对哮喘患者外周血单个核细胞糖皮质激素抵抗的作用尚缺乏研究。本研究检测哮喘患者外周血IL-35的水平,并通过体外实验分析IL-35对哮喘患者外周血单个核细胞糖皮质激素抵抗的作用及可能的作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2017年8月至2018年11月于徐州医科大学附属医院和滨海县人民医院确诊的哮喘患者54例,其中20例为激素抵抗型患者(SR组),34例为激素敏感型患者(SS组)。纳入标准:所有患者的诊断均符合《支气管哮喘防治指南》^[10],其中激素抵抗型哮喘定义为:基础第一秒用力呼气量(FEV1)占预计值的比率在70%以下,口服泼尼松 ≥ 40 mg/d治疗2周后,FEV1较改善前小于15%。排除标准:合并感染性疾病、心脏性疾病、严重肝肾肾功能不全、恶性肿瘤、免疫治疗以及吸烟患者。本研究经医院伦理委员会批准(批准号2017/05),所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者于清晨空腹采集外周静脉血20 mL,其中5 mL置于肝素钠抗凝管1500 rpm离心10 min,分离血清,储存于-80℃备用。5 mL置于肝素钠抗凝管24 h内流式细胞术检测单个核细胞内磷酸化-P38丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK)的表达。余下10 mL用于单个核细胞分离培养。

1.2.2 试剂 细胞因子IL-35购自美国Bio-rad公司;Ficoll淋巴细胞分离液购自北京索莱宝有限公司;抗CD-14单克隆抗体购自美国赛默飞公司;抗p-p38-MAPK单克隆抗体购自美国BD公司;地塞米松(DEX)、胎牛血清及脂多糖(LPS)购自美国Sigma公司;RPMI 1640培养液购自美国Gibco公司。

1.2.3 外周血单个核细胞分离培养 采用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞。将10 mL全血转入50 mL离心管,加入等量的PBS溶液混匀稀释。取两支15 mL离心管,加入5 mL Ficoll淋巴细胞分离液,然后将稀释的血液轻轻的按1:2加入

Ficoll液的上层,避免两种溶液混合,2000 rpm离心20 min。单个核细胞所在细胞层为白色云雾状,吸至干净离心管中PBS清洗2次,加入RPMI1640完全培养液(含有10%的胎牛血清)重悬细胞,流式细胞术检测单个核细胞表面标志CD14,纯度达80~85%。

1.2.4 细胞因子水平检测 采用Luminex200检测外周血清IL-35和培养上清中IL-6的水平,操作严格按照试剂盒说明书进行,实验重复两次,取平均值。

1.2.5 DEX半抑制浓度及IL-6抑制率的测定 将1.2.3分离的外周血单个核细胞以 1×10^6 /mL密度接种于96孔板,实验分为SS组和SR组,每孔加入不同浓度的DEX共培养1 h,加入1 ng/mL LPS于37℃共刺激24 h后收集上清液,Luminex200检测上清中IL-6的水平。使用SPSS22.0计算IL-6抑制率 $E_{max}(\%)$ 及DEX半数抑制浓度,以 $\log(\text{DEX-IC}_{50})$ 表示。

1.2.6 流式细胞术检测外周血单个核细胞内p-p38 MAPK平均荧光强度 将100 μ L肝素抗凝血加入PE-标记的抗CD14单克隆抗体,室温孵育20 min后,根据说明书分别对细胞进行固定及渗透。最后加入FITC-标记的抗-p-p38 MAPK单克隆抗体室温孵育20 min后,流式细胞术检测p-p38 MAPK表达水平。

1.2.7 流式细胞术检测表达p-p38 MAPK单个核细胞的数量 将1.2.3分离的外周血单个核细胞以 1×10^5 /mL接种于6孔板,实验分为五组:对照组、LPS组、IL-35+LPS组、DEX+LPS组、IL-35+DEX+LPS组,加入LPS和/或IL-35和/或DEX共培养后,收集细胞,流式细胞术检测表达p-p38 MAPK单个核细胞的数量。

1.3 统计学分析

采用GraphPad Prism 7.0软件对数据进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用students' t检验或单因素方差分析。偏态分布资料采用中位数(第25百分位数~第75百分位数)[M(P25~P75)]表示,采用Mann-Whitney U检验。相关性分析采用Spearman分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄、体质指数(BMI)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。FEV1、口服泼尼松治疗后FEV1改善率,两组比较有显著性差异($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者外周血IL-35水平比较

与SS组[1.63 (1.17~1.93)ng/mL]比较,SR组[1.32 (0.91~1.95)ng/mL]患者外周血IL-35水平显著降低,差异有统计学意义($Z = 246.300, P = 0.019$)。

2.3 DEX对单个核细胞IL-6的最大抑制率(E_{max})及 $\log$

(DEX-IC₅₀)比较

与 SS 组比较,SR 组 DEX 半抑制浓度 log(DEX-IC₅₀)显著升高 [-8.1 (-7.7~8.2) vs -7.1 (-6.5~7.5)], 差异有统计学意义

($Z=142.615, P=0.039$), IL-6 的最大抑制率 $E_{\max}$ (%) 显著降低 [60.3%(51.3%~67.1%) vs 40.6%(37.2%~41.8%)], 差异有统计学意义($Z=137.068, P<0.001$)。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general datas between the two groups

Groups	Age(year)	Gender(Male/Female)	BMI(kg/m ²)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ improvement after oral prednisone treatment(%)
SR group(n=20)	37.4± 6.2	10/10	27.4± 2.3	62.5± 5.7	2.5± 0.9
SS group(n=34)	38.6± 6.4	17/17	27.1± 2.4	73.1± 6.3	25.6± 8.2
t/ χ^2	1.275	0.345	1.240	13.878	18.927
P	0.219	0.588	0.233	0.000	0.000

2.4 所有患者外周血 IL-35 水平与 DEX 半抑制浓度及最大抑制率的相关性分析

哮喘患者外周血清 IL-35 水平与 DEX 半抑制浓度呈负相关($r=-0.351, P<0.001$), 与最大抑制率呈正相关($r=0.450, P<0.001$)。

2.5 两组患者外周血单个核细胞 p-p38 MAPK 平均荧光强度比较

与 SS 组比较,SR 组单个核细胞内 p-p38 MAPK 平均荧光强度显著升高[2.7(1.8~4.0) vs 12.7(10.4~15.1)], 差异有统计学意义($Z=173.533, P=0.003$)。

2.6 所有患者外周血单个核细胞 p-p38 MAPK 平均荧光强度与

IL-35 水平、DEX 半抑制浓度、最大抑制率相关性分析

外周血单个核细胞 p-p38 MAPK 平均荧光强度与血清 IL-35 水平呈负相关($r=-0.352, P<0.001$); 与半抑制浓度呈正相关($r=0.594, P<0.001$); 与最大抑制率呈负相关($r=-0.631, P<0.001$)。

2.7 IL-35 协同 DEX 对两组患者外周血单个核细胞半抑制浓度和最大抑制率的影响

与对照组比较,IL-35+DEX 组两组患者外周血单个核细胞半抑制浓度降低,而最大抑制率显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 1。

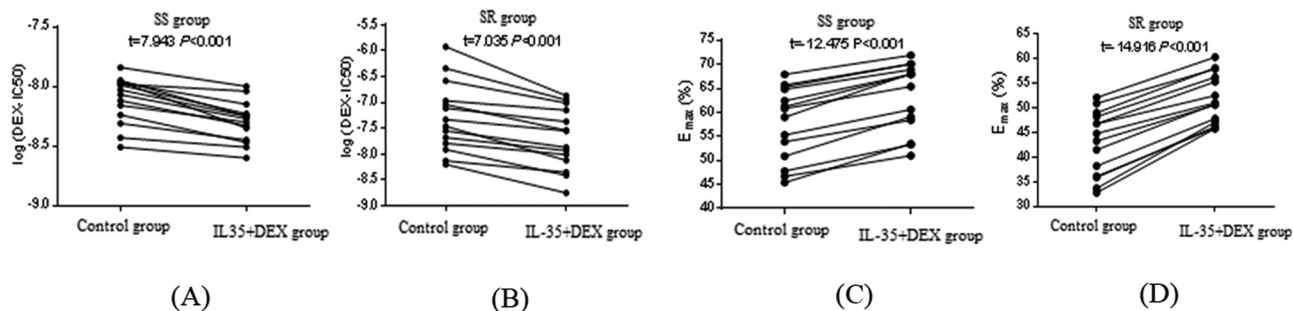


图 1 IL-35 协同 DEX 对两组患者外周血单个核细胞半抑制浓度及最大抑制率的影响

Fig.1 Effects of IL-35 cooperate with DEX on the semi-inhibitory concentration and maximum inhibitory rate of peripheral blood mononuclear cells in two groups of patients

Note: A: Effects of IL-35 cooperate with DEX on the semi-inhibitory concentration of peripheral blood mononuclear cells in SS group; B: Effect of IL-35 cooperate with DEX on the semi-inhibitory concentration of peripheral blood mononuclear cells in SR group; C: Effect of IL-35 cooperate with DEX on the maximum inhibitory rate of peripheral blood mononuclear cells in SS group; D: Effect of IL-35 cooperate with DEX on the maximum inhibitory rate of peripheral blood mononuclear cells in SR group.

2.8 两组患者外周血表达 p-p38 MAPK 单个核细胞百分率的比较

SS 组: 与 LPS 组比较,IL-35+LPS 组表达 p-p38 MAPK 单个核细胞百分率显著降低 ($P<0.05$), 与 IL-35+LPS 组比较, IL-35+DEX+LPS 组患者表达 p-p38 MAPK 单个核细胞百分率降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而 SR 组无显著变化, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 2。

3 讨论

哮喘是全球最常见的慢性呼吸道疾病之一, 在过去的十年发病率有所上升^[11-13]。糖皮质激素是治疗哮喘的一线抗炎药物,

在哮喘控制及缓解治疗中起重要的作用, 但是临床上仍存在部分激素抵抗型患者, 对糖皮质激素治疗效果不理想, 严重影响患者的生存率及生活质量^[14-16]。激素抵抗型哮喘的发病机制复杂, 其中免疫机制是其主要发病机制之一。研究表明, 单核细胞及巨噬细胞的活化与激素抵抗型哮喘的发生密切相关, 在哮喘的动物模型中巨噬细胞诱导的气道炎症与激素抵抗型哮喘的气道炎症及气道高反应性密切相关^[17-19], 此外, 单核细胞参与了炎症的放大反应, 一方面促进炎症因子的产生; 另一方面加速辅助性 T 细胞 2(Th2) 介导的免疫应答, 促进其分化为巨噬细胞和树突状细胞^[20-22]。

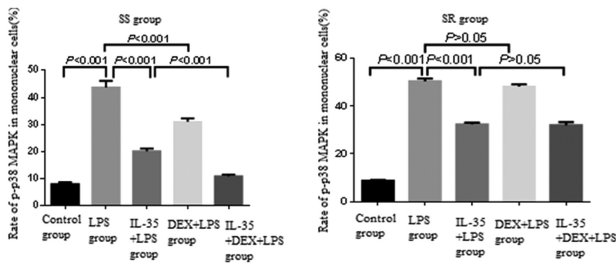


图2 两组患者外周血表达 p-p38 MAPK 的单个核细胞百分率比较
Fig.2 Comparison of percentage of mononuclear cells expressing p-p38 MAPK in peripheral blood between the two groups

IL-35 是由 IL-12 α 和 EBI3 组成的新型抗炎因子, 在哮喘的动物模型中, IL-35 逆转 IL-17 依赖的气道高反应性, 同时抑制气道炎症的严重程度^[23,24]。本研究结果表明, SR 患者外周血 IL-35 水平显著低于 SS 患者, 与此一致的是杨振朋^[25]等研究表明儿童哮喘患者外周血 IL-35 的水平显著降低, 且与疾病的严重程度密切相关。与激素敏感型哮喘相比, 激素抵抗型哮喘患者体内抗炎因子以及免疫调节细胞显著降低, 这与 Th1 和 Th17 细胞介导的免疫应答以及单核细胞和中性粒细胞介导的气道炎症密切相关^[26]。此外, 本研究还表明哮喘患者外周血 IL-35 的水平与糖皮质激素的半抑制浓度呈明显的负相关, 与最大抑制率呈明显的正相关。体外实验证实, IL-35 改善了哮喘患者外周血单个核细胞对糖皮质激素的敏感性, 即低剂量的糖皮质激素达到治疗效果。贾晨虹^[27]等表明 VitaminD 能显著增加哮喘患者外周血单个核细胞对糖皮质激素的敏感性。VitaminD 和 IL-35 都是抗炎因子, 存在于健康人及哮喘患者体内。因此, 研究表明抗炎因子或细胞因子与糖皮质激素联合使用能协同抑制哮喘患者外周血单个核细胞的活化。

p38 MAPK 是将信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者, 其在促炎因子、应激刺激等的作用下, 被磷酸化而激活, 进入细胞核内或转移至其他部位, 从而调节细胞免疫、炎症反应及细胞凋亡等^[28]。研究表明, 其在调节糖皮质激素敏感性方面起着重要的作用, 与激素抵抗的发生密切相关^[29]。本次研究结果显示, 与 SS 组相比, SR 组患者外周血单个核细胞 p-p38 MAPK 平均荧光强度显著增强, 且与 IL-35 水平呈负相关, 与 DEX 半抑制浓度呈正相关, 与最大抑制率呈负相关。与此一致的是, 梁丽等^[30]通过 LPS 刺激不同严重程度哮喘患者的肺泡巨噬细胞, 结果显示糖皮质激素的反应性与 p38 MAPK 活化程度相关, 且哮喘患者肺巨噬细胞中 p-p38 MAPK 的表达与哮喘的严重程度呈正相关。此外, IL-35 能显著抑制脂多糖诱导的哮喘患者外周血单个核细胞 p-p38 MAPK 的表达, 而对于激素敏感型哮喘患者 IL-35 联合糖皮质激素抑制作用更明显。

综上所述, 本研究发现哮喘患者外周血 IL-35 水平显著降低, 且激素抵抗型哮喘患者降低更明显; 外周血 IL-35 水平与糖皮质激素半抑制浓度呈负相关, 与外周血单个核细胞内 p-p38 MAPK 荧光强度呈负相关。体外实验表明, IL-35 显著增强哮喘患者外周血单个核细胞对糖皮质激素的敏感性, 其机制可能是通过抑制单个细胞内 p-p38 MAPK 的表达。结果表明, IL-35 在哮喘的发病中发挥着重要的作用, IL-35 联合糖皮质激素可能是治疗哮喘的新途径。

参考文献 (References)

- [1] Palumbo ML, Prochnik A, Wald MR, et al. Chronic Stress and Glucocorticoid Receptor Resistance in Asthma [J]. Clin Ther, 2020, 42(6): 993-1006
- [2] Mohamed NA, Abdel-Rehim AS. Influence of vitamin D receptor gene FokI and ApaI polymorphisms on glucocorticoid response in patients with asthma[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(4): 556-563
- [3] Song QQ, Xie WY, Tang YJ, et al. Genetic variation in the glucocorticoid pathway involved in interindividual differences in the glucocorticoid treatment[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(3): 293-316
- [4] Kardan M, Rafiei A, Ghaffari J, et al. Effect of ginger extract on expression of GATA3, T-bet and ROR- γ t in peripheral blood mononuclear cells of patients with Allergic Asthma [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2019, 47(4): 378-385
- [5] Hoseini-Shahrestanak S, Bazargan N, Rahimian L, et al. Imbalanced Expression of Th2 and Treg Cell-related Parameters in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Allergic Asthma[J]. Tanafos, 2018, 17(1): 1-12
- [6] Yang Q, Xu W, Long Y, et al. STAT3 regulates cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells from asthma patients[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(9): 71-74
- [7] 王准, 张达容, 黄煜琪, 等. 甲状腺癌患者血清 IL-17、IL-35、SIL-2R 表达水平及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 729-732
- [8] Jia D, Jiang H, Weng X, et al. Interleukin-35 Promotes Macrophage Survival and Improves Wound Healing After Myocardial Infarction in Mice[J]. Circ Res, 2019, 124(9): 1323-1336
- [9] Wang W, Zhao N, Li B, et al. Inhibition of cardiac allograft rejection in mice using interleukin-35-modified mesenchymal stem cells [J]. Scand J Immunol, 2019, 89(4): e12750
- [10] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697
- [11] Nanda A, Wasan AN. Asthma in Adults [J]. Med Clin North Am, 2020, 104(1): 95-108
- [12] Trzil JE. Feline Asthma: Diagnostic and Treatment Update [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2020, 50(2): 375-391
- [13] Sanoğlu N. Asthma and COVID-19: What do we know Astım ve COVID-19: Ne biliyoruz?[J]. Tuberk Toraks, 2020, 68(2): 141-147
- [14] Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma [J]. N Engl J Med, 2018, 378(26): 2475-2485
- [15] Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma [J]. N Engl J Med, 2017, 376(25): 2448-2458
- [16] Yu QN, Guo YB, Li X, et al. ILC2 frequency and activity are inhibited by glucocorticoid treatment via STAT pathway in patients with asthma[J]. Allergy, 2018, 73(9): 1860-1870
- [17] Pan Y, Li W, Feng Y, et al. Edaravone attenuates experimental asthma in mice through induction of HO-1 and the Keap1/Nrf2 pathway [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1407-1416
- [18] Mazloomi E, Ilkhanizadeh B, Zare A, et al. Evaluation of the efficacy of isopathic immunotherapy in the treatment of allergic asthma in

- BALB/C mice[J]. J Asthma, 2020, 57(6): 670-679
- [19] Zhu J, Wang W, Wu X. Isorhynchophylline exerts anti-asthma effects in mice by inhibiting the proliferation of airway smooth muscle cells: The involvement of miR-200a-mediated FOXO1/NF- κ B pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(4): 1055-1060
- [20] KleinJan A. Airway inflammation in asthma: key players beyond the Th2 pathway[J]. Curr Opin Pulm Med, 2016, 22(1): 46-52
- [21] Kanagalingam T, Solomon L, Vijeyakumaran M, et al. L-2 modulates Th2 cell responses to glucocorticosteroid: A cause of persistent type 2 inflammation?[J]. Immun Inflamm Dis, 2019, 7(3): 112-124
- [22] Moser EK, Field NS, Oliver PM. Aberrant Th2 inflammation drives dysfunction of alveolar macrophages and susceptibility to bacterial pneumonia[J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(5): 480-492
- [23] 彭万胜, 吕平, 董淮富. 重组 IL-35-BCG 新生儿期接种对实验性哮喘模型 Tregs 及 Th17 的影响 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(9): 1454-1457, 1462
- [24] 顾香, 李兵, 陈吉泉. 重组 IL-35 蛋白对支气管哮喘 Treg/Th17 平衡的调节和治疗作用[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(21): 1601-1608
- [25] 杨振朋, 李敏, 寇永妹, 等. 舒利迭治疗儿童哮喘的疗效及对血 PDGF、Eotaxin 和 IL-35 的影响 [J]. 西南国防医药, 2015, 25(4): 374-377
- [26] Liu D, Tan Y, Bajinka O, et al. Th17/IL-17 Axis Regulated by Airway Microbes Get Involved in the Development of Asthma [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020, 20(4): 11
- [27] 贾晨虹, 王建, 董力, 等. 糖皮质激素对哮喘患者外周血单核细胞 TLR4 和相关炎症因子表达的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(23): 41-43, 47
- [28] Zhang ZY, Wang N, Qian LL, et al. Glucose Fluctuations Promote Aortic Fibrosis through the ROS/p38 MAPK/Runx2 Signaling Pathway[J]. J Vasc Res, 2020, 57(1): 24-33
- [29] El Rawas R, Amaral IM, Hofer A. Is p38 MAPK Associated to Drugs of Abuse-Induced Abnormal Behaviors?[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 4833
- [30] 梁丽, 马佳韵, 申海霖, 等. p38 MAPK 抑制剂对激素抵抗型哮喘患者肺泡巨噬细胞炎症因子的作用 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(1): 22-26

(上接第 4326 页)

- [26] 焦爱萍, 秋艳萍, 黎建丽, 等. 双嘧达莫联合阿司匹林、丙种球蛋白治疗川崎病的疗效及其对炎症因子的影响 [J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(9): 17-20
- [27] Ferreira AO, Polonini H, Da Silva SL, et al. Stability of Acetazolamide, Baclofen, Dipyrindamole, Mebeverine Hydrochloride, Propylthiouracil, Quinidine Sulfate, and Topiramate Oral Suspensions in Syrspend SF PH4[J]. Int J Pharm Compd, 2017, 21(4): 339-346
- [28] 邹娜. 双嘧达莫辅助丙种球蛋白及阿司匹林治疗川崎病对患儿抗血小板聚集因子及疗效影响研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1): 102-104
- [29] Lopez CD, Diazsiso JR, Bekisz JM, et al. Abstract: Dipyrindamole Releasing 3D Printed Bioactive Ceramic Scaffolds with Osseointegrative Geometries Promote Craniofacial Bone Regeneration [J]. Plastic & Reconstructive Surgery Global Open, 2017, 5(9 Suppl): 178-179
- [30] Huizhen Fan, Chunyan Jiang, Baoyuan Zhong, et al. Matrine Ameliorates Colorectal Cancer in Rats via Inhibition of HMGB1 Signaling and Downregulation of IL-6, TNF- α , and HMGB1 [J]. J Immunol Res, 2018, 2018(2): 1-8
- [31] 王玉, 马依晨, 李艳, 等. 双嘧达莫治疗川崎病临床疗效及对患儿 CRP、PCT 等水平影响研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(12): 134-137
- [32] Jae Won Yoo, Ji Mok Kim, Hong Ryang Kil. The outcome of short-term low-dose aspirin treatment in Kawasaki disease based on inflammatory markers [J]. Korean Journal of Pediatrics, 2017, 60(1): 24-29
- [33] C Matsuguma, H Wakiguchi, Y Suzuki, et al. Dynamics of immunocyte activation during intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease[J]. Scandinavian J Rheumatology, 2019, 48(6): 1-6