

· 实验研究 ·

促血管生成素-1 及其受体 Tie-2 在哮喘大鼠气道中的表达

乔俊英¹, 栾斌¹, 韩素鸽², 王秀芳¹

(1 郑州大学第三附属医院儿内科, 河南 郑州 450052; 2 郑州市妇幼保健院儿内科, 河南 郑州 450052)

[摘 要] 目的 通过建立哮喘大鼠模型, 观察气道结构改变, 探讨促血管生成素-1 (Ang-1) 及其受体 (Tie-2) 在哮喘大鼠气道中的表达和意义以及地塞米松对其的影响。方法 Sprague-Dawley 大鼠 45 只, 随机分为对照组, 模型组和地塞米松干预组。采用腹腔注射 10% 卵清蛋白致敏和 1% 卵清蛋白雾化吸入激发复制哮喘模型, 干预组每次激发前给予地塞米松。采用免疫组化检测 Ang-1 及其受体 Tie-2 在不同组间气道壁表达变化; 采用计算机病理图像分析系统分析各组气道壁厚度。结果 ①模型组气道壁厚度较对照组明显增加 ($33.9333 \pm 8.3791 \mu\text{m}^2/\mu\text{m}$ vs $21.1333 \pm 2.7740 \mu\text{m}^2/\mu\text{m}$, $P < 0.01$), 干预组为 ($27.4000 \pm 4.6105 \mu\text{m}^2/\mu\text{m}$) 较对照组增加 ($P < 0.01$), 但较模型组明显减轻 ($P < 0.01$)。②模型组气道壁 Ang-1 及其受体 Tie-2 在气道上皮表达较对照组明显增加 (103.9487 ± 8.2914 vs 76.0320 ± 3.7728 , 99.2307 ± 8.1913 vs 75.3153 ± 3.7321 , $P < 0.01$), 干预组为 (90.6180 ± 5.2339 , 86.6633 ± 3.7321) 较对照组增加 ($P < 0.01$), 但较模型组明显下降 ($P < 0.01$)。③直线相关分析显示气道壁 Ang-1 及其受体 Tie-2 的表达同气道壁厚度呈正相关, Ang-1 与其受体 Tie-2 间也呈明显正相关, 均 $P < 0.01$ 。结论 哮喘模型大鼠气道壁中 Ang-1 及其受体 Tie-2 表达上调, 并与气道壁厚度呈正相关, 提示 Ang-1 及其受体 Tie-2 可能参与哮喘气道重建过程。地塞米松可下调 Ang-1 与其受体 Tie-2 在气道壁的表达, 并可减轻气道结构改变。
[中国当代儿科杂志, 2008, 10(5): 642-646]

[关键词] 哮喘; 气道重塑; 促血管生成素-1; 受体 Tie-2; 大鼠
[中图分类号] R-33; R562.2⁺5 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)05-0642-05

Expression of angiopoietin-1 and its tyrosine kinase receptor Tie-2 in the airway of asthmatic rats

QIAO Jun-Ying, LUAN Bin, HAN Su-Ge, WANG Xiu-Fang. Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: junying.qiao@163.com)

Abstract: Objective To study the effect of dexamethasone on airway morphology and on the expression of angiopoietin-1 (Ang-1) and its tyrosine kinase receptor Tie-2 in the airway of asthmatic rats. **Methods** Forty-five Sprague-Dawley rats were randomly divided into control, asthmatic, and dexamethasone-treated asthmatic groups. Asthma was induced by repeated sensitization and challenge with ovalbumin in the latter two groups. The dexamethasone intervention group received an intraperitonea injection of dexamethasone (2 mg/kg) before asthma challenge. Immunohistochemistry was used to measure the expression of Ang-1 and Tie-2 in the airway. Airway thickness was estimated by a computerized digital image analyzer. **Results** Airway thickness in the asthmatic group ($33.9333 \pm 8.3791 \mu\text{m}^2/\mu\text{m}$) increased significantly compared with that in the control group ($21.1333 \pm 2.7740 \mu\text{m}^2/\mu\text{m}$) ($P < 0.01$). The dexamethasone intervention group also showed increased thickness of the airway ($27.4000 \pm 4.6105 \mu\text{m}^2/\mu\text{m}$) compared with the control group ($P < 0.01$), but the airway thickness in the dexamethasone intervention group was significantly reduced compared with that in the untreated asthmatic group ($P < 0.01$). The expression of Ang-1 (103.9487 ± 8.2914 vs 76.0320 ± 3.7728 ; $P < 0.01$) and Tie-2 (99.2307 ± 8.1913 vs 75.3153 ± 3.7321 ; $P < 0.01$) in the airway increased significantly in the asthmatic group compared to controls. The expression of Ang-1 and Tie-2 in the airway of the dexamethasone intervention group (90.6180 ± 5.2339 and 86.6633 ± 3.7321 , respectively) was statistically higher than that in the control group ($P < 0.01$) but statistically lower than that in the untreated asthmatic group ($P < 0.01$). Ang-1 and Tie-2 expression in the airway was positively correlated with the thickness of airway ($r_{\text{Ang-1}} = 0.719$, $r_{\text{Tie-2}} = 0.746$, $P < 0.01$). There was also a positive correlation between Ang-1 and Tie-2 expression ($r = 0.742$, $P < 0.01$). **Conclusions** The expression of Ang-1 and Tie-2 in the airway increased in asthmatic rats and was positively correlated with the thickness of the airway. Ang-1 and Tie-2 may participate in the process of airway remodeling in asthma. Dexamethasone can decrease the expression of Ang-1 and Tie-2 in the airway and relieve the changes of airway morphology.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(5): 642-646]

Key words: Asthma; Airway remodeling; Angiopoietin-1; Tyrosine kinase receptor Tie-2; Rats

[收稿日期] 2008-03-18; [修回日期] 2008-04-25
[作者简介] 乔俊英, 硕士研究生, 主治医师。主攻方向: 小儿呼吸与哮喘。

研究发现,哮喘患者存在气道壁结构的改变,包括气道平滑肌层增厚,杯状细胞增生,上皮细胞的损伤修复,上皮下纤维化及其玻璃样变,并把该过程称为气道重塑。McDonald^[1]报道长期哮喘患者存在呼吸道黏膜血管扩张、微血管渗漏和血管生成等病理变化,并称之为血管重塑。血管重塑被认为是哮喘气道重塑的一个方面,近年来引起了许多学者的关注^[2~6]。血管生成过程受体内多种血管生长因子的调控,最常见的是血管内皮生长因子(VEGF)与Ang家族。在Ang家族中,Ang-1主要为同源多聚体是Tie-2的激活剂,广泛表达于人体多种组织中。Tie是血管内皮细胞上特异的酪氨酸激酶型受体,包括Tie-1、Tie-2两种,由于尚未发现Tie-1受体的配体,所以目前大多数研究都集中在Tie-2受体。Tie-2主要表达在血管内皮细胞和早期造血细胞,Ang-1及其受体Tie-2在血管新生过程中对新生血管的形成、重塑、成熟等发挥重要的调节作用。近年研究发现哮喘大鼠气道存在Ang-1和Tie-2明显表达,且与气道炎症和血管重塑有密切关系^[7~10]。本实验拟通过建立大鼠哮喘模型,观察哮喘大鼠气道壁厚度的变化、Ang-1及其受体Tie-2在正常组和哮喘组气道中的表达,以及应用糖皮质激素后对二者的影响,探索Ang-1及其受体Tie-2在哮喘气道重建中的表达和意义。

1 材料和方法

1.1 材料

健康雌性Sprague-Dawley(SD)大鼠由郑州大学实验动物中心提供。卵清蛋白(OVA)购于美国Sigma公司。Ang-1及其受体Tie-2购于武汉博士德有限公司。SABC二抗试剂盒及DAB显色剂购自北京中山生物技术公司。

1.2 大鼠分组及哮喘模型的建立

将45只大鼠(4~6周龄,体重 110 ± 10 g)随机分为以下3组。①对照组:腹腔注射0.9%生理盐水,并吸入0.9%生理盐水;②模型组:制备哮喘模型;③干预组:激发前30 min,按2 mg/kg腹腔注射地塞米松溶液,其他同模型组。

1.3 哮喘模型建立方法

参照我们既往的方法^[11],并加以改进。第1天每只大鼠腹腔注射10% OVA混悬液1 mL内含生理盐水,100 mg 氢氧化铝,100 mg OVA)致敏,第8天、第15天各重复1次,第16天始用OVA激发,将大鼠置于特制密闭玻璃容器中,用超声雾化器喷入

1% OVA,隔日1次,每次20 min,激发20次。以大鼠出现烦躁,呼吸加快,或俯伏不动,腹肌抽动为激发成功标志。

1.4 取材和染色

各组大鼠分别于末次激发后24 h内用苯巴比妥钠腹腔麻醉(100 mg/只)下开胸,经右心室插管至肺动脉,用生理盐水快速冲洗后,取右肺中叶,置于10%甲醛中固定,常规石蜡包埋,切片,片厚5 μ m,分别做苏木精-伊红及免疫组化染色。

1.5 图像分析

组织切片采用上海山富科学仪器有限公司 Biosens Digital Imaging System型高清晰度彩色医学图文分析系统进行分析。测量气道壁的厚度:苏木精-伊红染色切片上,在显微镜下选取完整的气管横断面,最大内径与最小内径之比 ≥ 2 者(被认为是斜切的气道)除外。每张切片找2个直径在1~2 mm完整同级支气管,在低倍镜下(10×10)分别测定支气管基底膜周径(Pbm)、总管壁面积(WAt)(仅测从黏膜层到平滑肌层),并用Pbm将测量值标准化,分别以WAt/Pbm表示,代表相应管壁层的厚度。

测量大鼠肺组织Ang-1及其受体Tie-2阳性百分数的表达:以肺内支气管为分析对象,阳性判断标准是气道Ang-1及其受体Tie-2表达阳性者细胞浆呈棕黄色。由同一观察者在每张免疫组化切片中随机选取10个高倍视野(10×40),测定每个视野Ang-1及其受体Tie-2表达阳性区染色细胞百分比,计算其平均值作为该切片代表值。

1.6 统计学方法

应用统计分析软件包SPSS 10.0版本进行统计学处理。所有数据以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组资料均服从正态分布。各组资料经方差齐性检验后采用单因素方差分析(one-way ANOVA),各因素间的相关性采用直线相关分析,以 $\alpha = 0.05$ 作为检验标准。

2 结果

2.1 肺大体标本观察

各组肺脏切面均无肺实质出血和化脓性炎症,模型组肺脏体积明显大于对照组,模型组肺脏间质内偶尔可见有少量纤维样囊肿。

2.2 3组大鼠肺组织苏木精-伊红染色形态学比较

哮喘组肺组织支气管上皮细胞脱落,黏膜中断、皱襞增加,气道壁增厚,管腔变形狭窄,黏膜下及管壁周围见大量炎症细胞(以嗜酸性粒细胞和淋巴细

胞为主),可见血管增生和扩张。干预组上皮细胞偶有脱落,黏膜相对完整,气道壁增厚及炎症细胞浸润均明显轻于哮喘组。对照组肺组织几乎无上述病理改变(图1)。

2.3 3组大鼠气道壁厚度比较

与对照组比较,模型组气道壁厚度显著增加($P<0.01$)。干预组气道壁厚度相对轻度增加($P<0.01$)。但干预组气道壁厚度增加较模型组明显减少($P<0.01$),(表1)。

2.4 Ang-1及其受体 Tie-2 在大鼠气道壁的表达

Ang-1 及其受体 Tie-2 均在胞质中着色。在对照组,Ang-1 及其受体 Tie-2 相对弱表达于气道上皮细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞等。而在模型组中,Ang-1 及其受体 Tie-2 则强表达于许多细胞,包括气道上皮细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞、嗜酸性粒细胞和间质细胞等。与对照组比较,模型组 Ang-1 及其受体 Tie-2 在大鼠气道壁中的表达显著增加($P<0.01$)。干预组 Ang-1 及其受体 Tie-2 在大鼠气道壁中的表达较对照组轻度增加,较模型组显著减少($P<0.01$),(表1、图2,3)。

表1 3组大鼠肺内 Ang-1 及其受体 Tie-2 阳性百分数表达、气道壁厚度的比较 (x±s)

组别	例数(只)	Ang-1	Tie-2	气道壁厚度(μm ² /μm)
对照组	15	76.0320 ± 3.7728	75.3153 ± 3.7321	21.1333 ± 2.7740
模型组	15	103.9487 ± 8.2914 ^{a,b}	99.2307 ± 8.1913 ^{a,b}	33.9333 ± 8.3791 ^{a,b}
干预组	15	90.6180 ± 5.2339 ^a	86.6633 ± 3.7321 ^a	27.4000 ± 4.6105 ^a

a 与对照组比较,均 $P<0.01$;b 与干预组比较,均 $P<0.01$

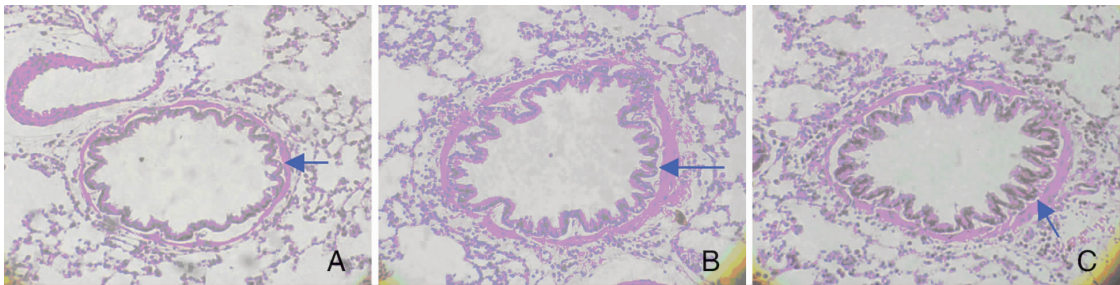


图1 3组大鼠肺组织苏木精-伊红染色(10×10)蓝色箭头所指为气道平滑肌 A:对照组形态正常;B:模型组支气管上皮细胞脱落,气道壁增厚,管腔变形狭窄,黏膜下及管壁周围见大量炎症细胞,可见血管增生和扩张;C:干预组上皮细胞偶有脱落,黏膜相对完整,气道壁增厚及炎症细胞浸润均明显轻于哮喘组。

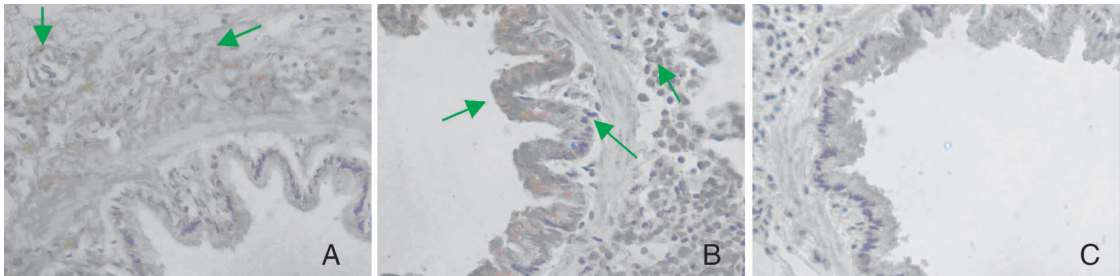


图2 Ang-1在3组大鼠气道壁的表达(10×40)绿色箭头所指为 Ang-1 阳性染色部位 A:对照组 Ang-1 在气道壁表达较少;B:模型组明显增加;C:干预组明显减少。

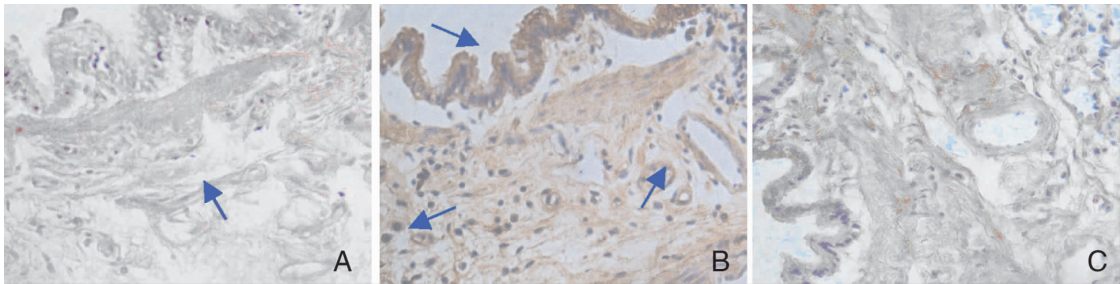


图3 Tie-2在3组大鼠气道壁的表达(10×40)蓝色箭头所指为 Tie-2 阳性染色部位 A:Tie-2 在对照组气道壁表达较少;B:模型组明显增加;C:干预组明显减少。

2.5 Ang-1 及其受体 Tie-2 和气道壁厚度之间的相关性分析

Ang-1 及其受体 Tie-2 的表达与气道壁厚度呈明显正相关($r_{\text{Ang-1}} = 0.719, r_{\text{Tie-2}} = 0.746, P < 0.01$), Ang-1 与其受体 Tie-2 间也呈明显正相关($r_{\text{Ang1-Tie-2}} = 0.742, P < 0.01$)。

3 讨论

支气管哮喘(以下简称哮喘)病理过程涉及许多细胞因子、炎性介质、趋化因子和气道结构细胞,发生机制十分复杂,严重威胁人类健康和生命安全^[12,13]。

本实验选用雌性 SD 大鼠,4~6 周龄,其优点是:品系纯、相关分子生物学试剂多,且对抗原反应较为一致,易产生迟发相哮喘反应(70%~80%),生物学特点与人类相似,包括过敏反应由 IgE 介导,动物激发后发生速发性和迟发性双相反应时间更接近(多为激发后 4~8 h),产生的气道高敏持续时间长(可持续几天)等,并有 EOS 浸润和气道反应性增加^[14]。本实验中观察到,激发后大鼠表现为呼吸急促,严重者呼吸减慢或节律不整,皮肤发绀,四肢瘫软,俯伏不动,激发 1 周后,大鼠毛色失去光泽,反应迟钝。且染色也观察到哮喘组肺组织支气管上皮细胞脱落,黏膜中断、皱襞增加,气道壁增厚,管腔变形狭窄,黏膜下及管壁周围见大量炎症细胞,血管增生和扩张,地塞米松干预后上述现象明显减轻,表明哮喘模型激发成功。哮喘大鼠中、小气道的重塑出现得较早,激发 2 周时即已出现,并随着时间的递增而递增,到 6~8 周时,气道壁厚度增厚最明显,而且未见厚度及面积的消减。超高浓度的卵蛋白吸入,易导致肺炎,所以本实验采用低浓度卵蛋白吸入,激发 6 周,激发时间适宜。

研究发现在轻、中度哮喘、致命性哮喘和激素依赖型哮喘中均可看到支气管微血管的重塑,表现为气道黏膜下层和(或)黏膜固有层血管直径长度都明显增加、单位面积内血管数目和所占面积均增加,而且血管数目和密度增加程度与气道重塑程度呈正相关^[2,3,5],提示气道血管生成是哮喘气道结构改变的一部分。本实验发现模型组大鼠气道壁厚度较对照组明显增加,黏膜下及管壁周围见大量血管增生和扩张,尽管我们没有进行定量分析,仍能发现哮喘大鼠存在微血管的重塑。Walsh 等^[15]推测,气道血管生成可能从以下几方面参与哮喘气道重塑:①血管体积增加,使气道壁厚度增加;②血管生成促进气道平滑肌细胞、成纤维细胞增生/肥大和分泌功能;

③血管黏附分子表达异常导致炎症细胞浸润增加;④血管生成还可能与气道上皮化生有关。

促血管生成素(Ang)家族有 4 个成员,分别为 Ang-1, Ang-2, Ang-3, Ang-4, 被认为与血管形成有关,目前研究较多为前两者。研究表明,Ang-1 与 Tie-2 结合后参与调节血管内皮细胞(ECS)募集周围基质细胞的能力以及维持血管完整性,抗 ECS 细胞凋亡的同时,Ang-1 还能够下调与炎症发生相关的 E 选择素(E-selectin)基因表达,在保持血管内皮层的稳定性,降低血管通透性的过程中起着重要的作用^[16]。Ang-1 还通过抑制细胞钙内流^[17],保护血管免于因 VEGF 所引起的渗漏^[18],而哮喘发病的病理生理改变,包括支气管痉挛、炎性细胞活化、介质释放,黏液分泌亢进,以及炎性细胞趋化等,无不与效应细胞内游离 Ca^{2+} 离子浓度的升高密切相关。所以任何有效的抗哮喘治疗均需通过降低与哮喘发病有关的各类细胞内游离 Ca^{2+} 离子浓度始能实现。Ang-1 也显示可以阻止血管渗漏和 VEGF 引起的嗜酸性粒细胞的趋化^[9]。Ang-1 及其受体 Tie-2 能抑制炎症反应中的众多环节,进一步可能抑制气道高反应性。

Gamble 等^[16]研究显示,Ang-1 能加强内皮细胞与细胞外基质,管周细胞间的连接,维持血管内皮细胞单层紧密排列的形态,有效防止血浆外漏,并且对血管生成发挥重要作用。

Feltis 等^[10]研究表明哮喘患者 Ang-1 在气道壁免疫组化染色中的表达较正常人升高,且在调节炎症和血管生成方面起重要作用,参与哮喘的气道重塑和血管重塑过程^[7~10]。本实验通过建立哮喘动物模型,发现正常组大鼠气道壁 Ang-1 和 Tie-2 表达很少,主要分布在气道上皮细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞;而模型组 Ang-1 及其受体 Tie-2 广泛表达在哮喘大鼠气道中,不仅气道上皮细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞,嗜酸性粒细胞和间质细胞等也能看到明显表达,并与气道壁厚度呈正相关,应用地塞米松处理后表达减少。我们认为 Ang-1 和 Tie-2 激活具有抗炎效应,而哮喘时炎症状态明显。哮喘时两者表达增加是对气道内炎症反应的应答,作用在于阻止炎性细胞进一步激活而控制炎症和重塑。这和其他病理过程是一致的。与正常组相比,哮喘组大鼠的黏膜下及管壁周围见大量炎症细胞,血管增生和扩张,气道壁厚度增加也比较明显,Ang-1 和 Tie-2 表达呈正相关、明显增加,并与气道壁厚度呈正相关,地塞米松治疗后炎症减轻,血管增生和扩张程度下降,气道壁厚度减少,Ang-1 和 Tie-2 表达明

显下降,提示 Ang-1 和 Tie-2 可以作为反映哮喘气道炎症及重塑的一个指标。炎症反应中一个重要环节就是血浆成分漏出和淋巴细胞迁徙,血管结构改变和某些粘附分子表达在这一环节中发挥了重要的作用。抑制炎症反应可能会抑制血管生成,同样抑制血管生成也可能减轻炎症反应而恢复组织的正常结构和功能^[19]。因此抑制气道内血管生成或血管重建,有可能改变哮喘治疗的现状,而 Ang-1 可能对与炎症所致的微血管渗漏有治疗意义。

研究证实^[8],地塞米松可通过减轻气道炎症,减少胶原沉积,对哮喘和气道重塑有较明显的治疗作用,近年发现该激素还可通过下调 Ang-1 和 VEGF 的表达,减轻哮喘中的血管重塑。本实验观察到应用糖皮质激素后气道 Ang-1 及其受体 Tie-2 的表达下降,且同气道壁的厚度呈正相关,提示通过下调 Ang-1 和 VEGF 在哮喘气道中的表达,可能是糖皮质激素治疗哮喘和气道重塑的机制之一。

目前,在全球范围内虽然已经推行了哮喘防治指南,治疗的着眼点仍集中于炎症的控制。对于血管重建在哮喘中的重大意义,糖皮质激素是否能够减少气道血管密度及面积,尚无明确结论。鉴于 Ang-1 及其受体 Tie-2 可抑制钙内流,抑制黏附分子,抑制嗜酸性粒细胞的趋化,抑制血管的渗漏,分析 Ang-1 及其受体 Tie-2 可能在哮喘发展中起一定的抑制作用。但 Feistritzer 等^[20]研究发现,Ang-1 可明显刺激嗜酸性粒细胞的趋化,这个作用可通过 Tie-2 受体拮抗剂和 Ang-2 所逆转,提示 Ang-1 可促进炎症发生发展。目前,关于 Ang-1 及其受体 Tie-2 在肿瘤方面的研究较多,而在哮喘中的作用国外研究不多,国内尚无报道,本实验观察到哮喘大鼠气道炎症浸润、血管生成增加、气道壁明显增厚,且与 Ang-1 及 Tie-2 表达增加呈正相关,提示 Ang-1 及其受体 Tie-2 参与气道重塑过程,但该过程机制复杂,涉及许多正向和负向调节因子,进一步研究哮喘气道重塑及 Ang-1 和其受体 Tie-2 与其他因子间的关系对于哮喘的防治和新药物的开发应用具有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] McDonald DM. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10 Pt 2):S39-45.

[2] Chetta A, Zanini A, Foresi A, Del Donno M, Castagnaro A, D' Ippolito R, et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(5):751-757.

[3] 郭志福,李强,马凌云,曹卫军,白冲. 慢性支气管哮喘小鼠气道血管生成及其在气道重塑中的意义[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(2):124-125.

[4] 韩伟,周新. 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 在支气管哮喘小鼠血管重塑中的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(7):484-485.

[5] Su X, Taniuchi N, Jin E, Fujiwara M, Zhang L, Ghazizadeh M, et al. Spatial and Phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma[J]. *Pathobiology*, 2008, 75(1):42-56.

[6] Avadlovic MV, Putnev LF, Scheleqle ES, Miller L, Usachenko JL, TVler NK, et al. Vascular remodeling is airway generation-specific in a primate model of chronic asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(10):1069-1076.

[7] Kanazawa H, Nomura S, Asai K. Roles of angiotensin-1 and angiotensin-2 on airway microvascular permeability in asthmatic patients[J]. *Chest*, 2007, 131(4):1035-1041.

[8] Feltis BN, Wignarajah D, Reid DW, Ward C, Harding R, Walters EH. Effect of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma[J]. *Thorax*, 2007, 62(4):283-285.

[9] Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK. Immunomodulatory role of vascular endothelial growth factor and angiotensin-1 in airway remodeling[J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(8):831-841.

[10] Feltis BN, Wignarajah D, Zheng L, Ward C, Reid D, Harding R, et al. Increased vascular endothelial growth factor and receptors: relationship to angiogenesis in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(11):1201-1207.

[11] 王秀芳,乔俊英,栾斌,贾天明,邹丽萍,冯建飞. 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 在哮喘大鼠气道重塑中的表达和意义[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(12):946-947.

[12] 薛亦男,邹贤德,吴佳玲. 哮喘患儿血 IL-6, IL-8 免疫球蛋白动态变化及相关分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(1):6-8.

[13] 李光,赵育莹,曲书强,逯晓辉,刘晨,唐建民,等. 支气管哮喘模型大鼠 IL-4, IL-10, IFN- γ 的检测[J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(6):474-476.

[14] 刘春涛,王曾礼. 气道炎症性疾病[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004, 506-507.

[15] Walsh DA, Pearson CI. Angiogenesis in the pathogenesis of inflammatory joint and lung diseases[J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(3):147-153.

[16] Gamble JR, Drew J, Trezise L, Undwewood A, Parsons M, Kasminkas L, et al. Angiotensin-1 is an antipermeability and anti-inflammatory agent in vitro and targets cell junctions[J]. *Circ Res*, 2000, 87(7):603-607.

[17] Jho D, Mehta D, Ahmmed G, Gao XP, Tiruppathi C, Broman M, et al. Angiotensin 1 opposes VEGF-induced increase in endothelial permeability by inhibiting TRPC1-dependent calcium influx[J]. *Circ Res*, 2005, 96(12):1282-1290.

[18] Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, et al. Angiotensin1 protects the adult vasculature against plasma leakage[J]. *Nat Med*, 2000, 6(4):460-463.

[19] Orsida BE, Li X, Hickey B, Thien F, Wilson JW, Walters EH. Vascularity in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose[J]. *Thorax*, 1999, 54(4):289-295.

[20] Feistritzer C, Mosheimer BA, Sturn DH, Bijuklic K, Patsch JR, Wiedermann CJ. Expression and function of the angiotensin receptor Tie-2 in human eosinophils[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(5):1077-1084.

(本文编辑:吉耕中)