doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.020

论著·实验研究

组蛋白乙酰基转移酶与组蛋白去乙酰基酶在哮喘发病中的作用研究

李羚¹ 潘珍珍¹ 贺建² 周国平³

(南京医科大学附属无锡市人民医院 1. 儿呼吸科; 2. 检验科, 江苏 无锡 214000;
3. 南京医科大学第一附属医院儿科, 江苏 南京 210000)

[摘要] **目的** 探讨哮喘病程中各种细胞因子及组蛋白乙酰基转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰基酶(HDAC)在哮喘发病中的作用。**方法** 将32只BALB/c小鼠随机分为对照组、哮喘组、激素治疗组和HDAC抑制剂TSA治疗组,每组8只。哮喘小鼠模型采用卵清蛋白腹腔注射致敏及雾化吸入法制作,对照组采用等量生理盐水行替代注射和雾化吸入,激素治疗组和TSA治疗组小鼠在每次激发前30 min分别予地塞米松1.0 mg/kg(0.2 mL)和TSA 1.0 mg/kg(0.2 mL)腹腔注射。末次激发24 h后取外周血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定各组血清中细胞因子IL-4、IL-8和IFN- γ 水平,酶联免疫荧光法测定各组外周血单个核细胞中HAT及HDAC活性。**结果** 哮喘组血清中IL-4及IL-8水平较对照组、激素治疗组和TSA治疗组升高($P<0.05$),IL-4及IL-8水平在对照组、激素治疗组和TSA治疗组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。哮喘组HDAC活性较对照组、激素治疗组和TSA治疗组均降低,HAT活性较激素治疗组明显升高($P<0.05$);HDAC和HAT活性在对照组、激素治疗组和TSA治疗组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 哮喘发病与HDAC活性下降有关,HDAC活性下降可能引起炎症因子分泌增多从而诱发哮喘。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 629-633]

[关键词] 组蛋白乙酰基转移酶;组蛋白去乙酰基酶;哮喘;治疗;小鼠

Roles of histone acetyltransferase and histone deacetylase in the pathogenesis of bronchial asthma

LI Ling, PAN Zhen-Zhen, HE Jian, ZHOU Guo-Ping. Department of Pediatric Respiratory, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214000, China (Zhou G-P, Email: ggzhou2003@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To evaluate the roles of various cytokines, histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC) in the pathogenesis of bronchial asthma. **Methods** BALB/C mice were randomly assigned to control, untreated asthma, hormone treatment and TSA treatment groups. Bronchial asthma was induced by intraperitoneal injections and atomization inhalation of ovalbumin (OVA) in the asthma, hormone treatment and trichostatin (TSA) treatment groups. The mice in the hormone treatment and TSA treatment groups were administered with dexamethasone 1.0 mg/kg and TSA 1.0 mg/kg respectively by an intraperitoneal injection 30 minutes before challenge of asthma. At 24 hours after the last challenge, IL-4, IL-8 and IFN- γ levels in serum were measured using ELISA, and activities of HAT and HDAC in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were determined by the enzyme linked immunofluorescence assay. **Results** The serum levels of IL-4 and IL-8 in the untreated asthma group were higher than in the control, hormone treatment and TSA treatment groups ($P<0.05$). There was no difference in the serum levels of IL-4 and IL-8 among the control, hormone treatment and TSA treatment groups ($P>0.05$). The activity of HDAC in the untreated asthma group was lower than in the control, hormone treatment and TSA treatment groups ($P<0.05$). Hormone treatment significantly decreased the activity of HAT compared with the untreated asthma group ($P<0.05$). There was no difference in the activities of HAT and HDAC among the control, hormone treatment and TSA treatment groups ($P>0.05$). **Conclusions** The decreased activity of HDAC leads to an increased secretion of inflammatory factors and thus induces asthma. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 629-633]

Key words: Histone acetyltransferase; Histone deacetylase; Asthma; Therapy; Mice

[收稿日期] 2014-09-22; [接受日期] 2015-01-06

[作者简介] 李羚,女,硕士研究生,副主任医师。

[通信作者] 周国平,男,主任医师。

支气管哮喘(简称哮喘)是一种异质性的多因素疾病,现在认为哮喘与过敏性和非过敏性刺激时Th2型细胞免疫应答水平高于Th1型细胞免疫应答水平有关,从而导致慢性气道炎症^[1]。近年来发现表观遗传学机制也可能起重要作用^[2],但目前国内哮喘领域在表观遗传学方面的研究较少。目前哮喘表观遗传学研究主要集中在两种调控方式^[3-4],即DNA甲基化和组蛋白修饰,其中最主要的修饰是组蛋白的乙酰化修饰。组蛋白的乙酰化与炎症基因诱导和细胞增殖有关。组蛋白乙酰化和组蛋白去乙酰化分别由组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)所催化。内源性的HDAC活性对维持Th1型免疫应答和T型免疫应答平衡及抑制过度Th2型免疫应答起至关重要的作用^[5]。但HAT与HDAC活性及组蛋白乙酰化修饰与儿童哮喘及婴幼儿喘息的表现型的关系目前不清楚。有研究显示HDAC的表达水平可能与儿童哮喘的严重程度有关^[6],曲古抑菌素A(trichostatin, TSA)作为HDAC抑制剂,是否对哮喘有治疗作用,与常用的哮喘治疗药物糖皮质激素作用有何差别有待研究。为此,本实验通过构建哮喘小鼠模型,并分别予HDAC抑制剂TSA及地塞米松(dexamethasone, Dex)进行干预,观察哮喘中各种细胞因子及HAT、HDAC活性的变化规律,比较TSA及Dex对其的治疗作用的差异,探讨组蛋白乙酰化修饰在哮喘发病机制中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

SPF级6~8周龄雄性BALB/c小鼠32只,购自苏州大学比较医学中心,平均体重为 20 ± 2 g,无卵蛋白饮食。氢氧化铝凝胶及卵清蛋白(ovalbumin, OVA)购于Solarbio公司(中国),TSA购于Beyotime公司(中国),酶联免疫试剂盒购于Rabiotech公司(美国),酶联免疫荧光法试剂盒购于Epigentek公司(加拿大)。

1.2 动物分组及哮喘模型制备

小鼠按随机数字表法分为对照组、哮喘组、激素治疗组和TSA治疗组,每组8只。哮喘小鼠模型制作方法参照文献^[5]:在实验前及实验第7、

14天,腹腔注射10%OVA溶液0.1 mL+10%氢氧化铝凝胶0.2 mL致敏,每日1次;实验第21、23、25、27、29天,0.2%OVA溶液50 μ L雾化激发,每日1次,每次30 min。对照组小鼠在致敏及激发阶段各时间点分别以等量生理盐水替代注射和雾化吸入。激素治疗组每次激发前30 min腹腔注射Dex 0.2 mL(1.0 mg/kg)。TSA治疗组每次激发前30 min腹腔注射TSA 0.2 mL(1.0 mg/kg)。

1.3 标本采集及处理

于末次激发24 h后,各组小鼠行腹腔注射水合氯醛(10 mg/kg)麻醉。眼球取血法取血2 mL,1 mL置于含有乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂的1.5 mL离心管中,待测血常规;另1 mL置于肝素锂抗凝管中,离心5 min,取血清用于检测细胞因子,沉淀物用于分离单个核细胞。

1.4 Ficoll-Hypaque 密度分离法分离单个核细胞

取肝素锂抗凝的外周血1 mL与等量生理盐水充分混合,沿管壁缓慢叠加于淋巴细胞分离液液面上,注意保持清楚的界面。2800 rpm水平离心15 min。离心后管内分为3层,上层为血浆和生理盐水,下层主要为红细胞和粒细胞,中间层为淋巴细胞分离液,在上、中层界面处有一以单个核细胞为主的白色云雾层狭窄带,单个核细胞包括淋巴细胞和单核细胞。用毛细吸管插入到云雾层,吸取单个核细胞,置于1.5 mL离心管中,加入5倍以上生理盐水,10000 rpm离心1 min,洗涤细胞2次。

1.5 血常规检测及ELISA法检测外周血细胞因子

EDTA抗凝管上机检测血常规。IL-4、IL-8、IFN- γ 试剂盒购自Rabiotech公司,所有步骤严格按照试剂盒说明书执行。

1.6 酶联免疫荧光法检测外周血单个核细胞中HAT和HDAC活性

HAT和HDAC活性荧光分析试剂盒均购自Epigentek公司。所有步骤严格按照试剂盒说明书执行。

1.7 统计学分析

应用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计学分析,正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘症状

对照组小鼠在激发期间表现较为烦躁,无其他阳性表现。哮喘组小鼠在激发期间出现焦躁不安、呼吸急促、打喷嚏等阳性反应,但并不明显。激素治疗组及 TSA 治疗组小鼠在激发期间亦表现为焦虑、烦躁,但症状较哮喘组有所缓解。

2.2 各组血清细胞因子水平

哮喘组小鼠血清中 IL-4 和 IL-8 水平较对照组、激素治疗组和 TSA 治疗组均升高 ($P<0.05$),而 IL-4 和 IL-8 水平在对照组、激素治疗组和 TSA 治疗组 3 组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 4 组间 IFN- γ 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.3 各组小鼠外周血单个核细胞中 HDAC 和 HAT 的活性

哮喘组小鼠 HDAC 活性较对照组、激素治疗组和 TSA 治疗组均降低, HAT 活性较激素治疗组明显升高 ($P<0.05$); 而 HDAC 和 HAT 活性在对照组、激素治疗组和 TSA 治疗组 3 组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 1 各组小鼠血清细胞因子浓度比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	鼠数	IL-4	IFN- γ	IL-8
对照组	8	23 $\pm$ 8	39 $\pm$ 24	12 $\pm$ 6
哮喘组	8	131 $\pm$ 38 ^a	32 $\pm$ 24	366 $\pm$ 38 ^a
激素治疗组	8	13 $\pm$ 7 ^b	30 $\pm$ 11	47 $\pm$ 13 ^b
TSA 治疗组	8	17 $\pm$ 8 ^b	28 $\pm$ 13	33 $\pm$ 23 ^b
F 值		0.791	1.102	6.212
P 值		<0.05	>0.05	<0.05

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与哮喘组比较, $P<0.05$ 。

表 2 各组小鼠外周血单个核细胞中 HDAC 和 HAT 活性比较 [$\bar{x} \pm s$, RFU/(h· μ g)]

组别	鼠数	HDAC	HAT
对照组	8	0.29 $\pm$ 0.25	0.49 $\pm$ 0.27
哮喘组	8	0.08 $\pm$ 0.08 ^a	0.61 $\pm$ 0.13
激素治疗组	8	0.67 $\pm$ 0.23 ^b	0.30 $\pm$ 0.24 ^b
TSA 治疗组	8	0.40 $\pm$ 0.27 ^b	0.45 $\pm$ 0.33
F 值		1.435	1.469
P 值		<0.05	<0.05

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与哮喘组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

近几十年来,全球哮喘发病率持续升高,严重影响患者的身心健康及生活质量,加重家庭和社会的经济负担,已经成为全球关注的疾病。哮喘亦是儿童常见的一种气道变应原性慢性炎症性疾病,其发病机制与环境因素、遗传因素、气道高反应性、炎性介质分泌增多、Th1/Th2 失衡等均有密切关系。从病理上可分为过敏性哮喘和非过敏性哮喘,但二者区别仍然不十分清楚。现在认为哮喘与过敏性和非过敏性刺激时 Th2 型细胞免疫应答水平高于 Th1 型细胞免疫应答水平有关,从而导致慢性气道炎症。研究显示哮喘发病危险因素中最重要的是遗传和环境因素,由于遗传背景不可能在短时间内出现显著变化,因此,环境因素可能起到关键作用。近年来,随着表观遗传学的提出,人们已经认识到遗传和环境是密切相关的两个因素,环境改变可以影响遗传。

随着研究的进一步深入,越来越多研究表明表观遗传修饰在环境和遗传因素之间起到重要作用,其中与哮喘发病机制密切相关的是组蛋白乙酰化修饰^[1]。本研究建立了哮喘小鼠模型,通过对小鼠症状的观察及相关因子的检测,验证 HDAC、HAT 在哮喘发病中的作用,并研究 IL-4、IL-8 等细胞因子与组蛋白乙酰化是否存在相关性,比较 Dex 与 TSA 疗效差异,进而以组蛋白乙酰化作为切入点,研发新的哮喘治疗药物。

研究过程中发现,对照组小鼠在激发期间较为烦躁,无其他阳性表现,可能由雾化过程中轻度缺氧引起。哮喘组小鼠在激发期间出现焦躁不安、呼吸急促、打喷嚏等哮喘症状,提示哮喘小鼠模型构建成功。激素治疗组、TSA 治疗组小鼠激发期间亦表现为焦虑、烦躁,但症状较哮喘组有所缓解,提示 Dex 及 TSA 均有缓解哮喘症状的作用。

本研究结果显示,与对照组组比较,哮喘组血清中 IL-4 水平升高,众所周知,IL-4 α 由 Th2 淋巴细胞分泌,说明哮喘模型小鼠体内存在 Th2 细胞优势反应及 Th1/Th2 型细胞因子比例失衡。而 TSA 治疗组血液中 IL-4 水平低于哮喘组,且哮喘症状减轻,提示去乙酰化酶抑制剂 TSA 对哮喘有治疗作用,治疗机制则是通过抑制组蛋白乙

酰化修饰,从而减少炎症因子分泌。然而经 Dex 治疗及 TSA 治疗后,IL-4 水平差异并不显著,说明 Dex 及 TSA 降低炎症因子分泌的效果无明显差异,可以推测 Dex 及 TSA 在治疗哮喘的机制方面可能存在某些共同点。众所周知,糖皮质激素是目前控制气道炎症最有效的药物,而其之所以能够抑制炎症治疗哮喘主要是通过以下两种方式:

(1) 抑制 HAT 活性、招募 HDAC2 而抑制炎症基因的表达:糖皮质激素可以抑制 HAT 的活性,招募 HDAC2,诱导组蛋白去乙酰化。在支气管哮喘患者体内存在 HAT 活性的增高及 HDAC 活性的下降,前炎症转录因子如 AP-1 和 NF- κ B 介导 DNA 解螺旋,从而利于各种转录因子的结合诱导炎症基因的表达。糖皮质激素一方面通过激活的激素受体 (GR) 直接与 CRBE 连接蛋白或其他共刺激因子结合来抑制 HAT 的活性,靶基因下调;一方面则通过招募 HDAC2,诱导组蛋白去乙酰化,来达到抑制哮喘炎症的作用^[7-11]。本研究结果显示 Dex 干预过的小鼠外周血中 IL-4 浓度较哮喘组明显下降,而外周血单个核细胞中 HAT 活性亦下降,证实了以上观点。(2) 诱导组蛋白乙酰化来促进抗炎因子表达:大剂量糖皮质激素可诱导乙酰化。糖皮质激素与胞浆中 GR 的结合,GR 将与之结合的糖皮质激素转移至细胞核内,结合至糖皮质激素识别位点 (GRE),并与 HAT 的共刺激因子连接,诱导组蛋白乙酰化,从而增加抗炎因子的表达^[8-11]。本实验尚未对此机制进行探究,但可以证实糖皮质激素及 TSA 均有诱导乙酰化作用。有研究发现, Dex 及 TSA 均能显著抑制哮喘小鼠辅助性 T 淋巴细胞 2 型细胞因子 IL-4 的分泌,但都无升高 IFN- γ 的作用^[12],这与本实验结果是相符的。

另外,本研究中发现,哮喘组血清中的 IL-8 水平升高。IL-8 是哮喘发病相关细胞因子网络的重要成员,具有趋化中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、单核细胞的作用,诱导中性粒细胞变形、激活,使其定向游走,促进细胞内游离钙离子浓度一过性升高,诱导其脱颗粒、释放蛋白水解酶和氧自由基、花生四烯酸等一系列炎症介质,诱导黏附分子的表达,引起呼吸爆发,从而促进炎症反应^[13]。同时,IL-8 趋化并激活嗜酸性粒细胞合成与释放阳离子蛋白,并能引起气道黏膜下微血管通透性增加、腺体分泌亢进、平滑肌收缩

及气道上皮细胞脱落,参与哮喘急性发作期和非急性发作期的炎症反应,属调节哮喘气道炎症的上调因子^[14]。本课题研究发现哮喘小鼠模型血清中 IL-8 水平明显高于对照组,与有关哮喘患者的报道结果相符^[15],因此可以看出 IL-8 参与哮喘的炎症过程,故 IL-8 水平的监测可作为反映支气管哮喘气道炎症和观察病情变化的重要指标。目前,有实验证实经 Dex 干预后肺组织中 IL-8 和蛋白表达水平明显低于哮喘组,而高于对照组^[16]。本研究中,经 Dex 和 TSA 干预后亦见 IL-8 浓度较哮喘组降低,且两组间差异无统计学意义,进一步证实 Dex 与 TSA 在下调 IL-8 水平上没有明显差异。

本研究还发现,哮喘组 HDAC 活性较其余 3 组均降低,HAT 活性较激素治疗组明显升高,与对照组、TSA 治疗组差异无统计学意义。有研究证实,在哮喘患者的气道标本及肺泡灌洗液的巨噬细胞中,HAT 活性明显升高,而 HDAC 活性则降低,且哮喘患者体内 HAT 活性与升高的炎症基因表达相关^[17]。本实验小鼠体内 HAT、HDAC 的改变符合上述研究结果。在应用 TSA 后能显著缓解小鼠哮喘症状,改善气道阻力及肺顺应性,减轻小鼠肺部嗜酸性粒细胞浸润^[12],这一改变可能与组蛋白乙酰化活化炎症基因有关。综合文献,可知组蛋白乙酰化/去乙酰化修饰在哮喘发病中的作用可能与诱导 Th1/Th2 失衡、调节炎症介质表达等有关。(1) Th1/Th2 失衡:最近的研究显示 HDAC 在 Th1/Th2 型反应的产生与维持过程中起到重要作用^[18]。在 T 细胞特异性 HDAC1 基因敲除小鼠气道内发现炎症反应的增大,嗜酸粒细胞募集,黏膜高反应性,肺实质炎症以及气道抵抗,Th2 分泌 IL-4 亦升高,倾向于 Th2 反应^[19]。应用组蛋白去乙酰化抑制剂 TSA 可使 T 细胞高度乙酰化,Th1/Th2 比值降低^[20],这与本实验小鼠研究结果相符,充分证实 HDAC 有利于维持 Th1/Th2 平衡,反之乙酰化过程则将引起 Th1/Th2 失衡,从而诱发哮喘发生。(2) 炎症介质活化:炎症蛋白 TNF- α 、IL-8 分泌增加,组蛋白乙酰化可能导致基因转录,编码炎症蛋白,如 IL-8、TNF- α 等。但哮喘发病还是否与组蛋白乙酰化/去乙酰化修饰增加气道高反应性、氧化/硝化应激等有关,有待进一步证实。

综上所述,本研究发现,哮喘模型小鼠体内

IL-4 显著升高, 出现以 Th2 细胞优势反应, 存在 Th1/Th2 型细胞因子比例失衡。而 TSA 是通过抑制组蛋白乙酰化修饰, 减少炎症因子分泌。Dex 及 TSA 均能抑制哮喘小鼠 Th2 型细胞因子 IL-4 的分泌, 但都缺乏升高 IFN- γ 的作用。哮喘小鼠模型血清中 IL-8 水平明显高于对照组, 因此可以看出 IL-8 参与哮喘的炎症过程。经 Dex 和 TSA 干预后外周血 IL-8 浓度水平明显低于哮喘组。本实验哮喘小鼠体内 HAT 活性增高, HDAC 活性降低, 应用 TSA 后能显著缓解小鼠哮喘症状。Dex 与 TSA 治疗后 HDAC 活性均显著升高, 但在降低 HAT 活性方面糖皮质激素更为显著。而这一结果并未影响二者降低炎症因子分泌的作用。哮喘发病与 Th1/Th2 型细胞因子比例失衡、炎症介质活化等密切相关, 其还是否与组蛋白乙酰化 / 去乙酰化修饰增加气道高反应性、氧化 / 硝化应激等有关, 有待进一步证实。

志谢: 感谢无锡市人民医院检验科张健老师在标本检测中给予的帮助。感谢无锡市人民医院中心实验室穆会君老师、殷莹老师等在本实验中给予的悉心指导。感谢郭赞、邢朝凤、潘姗姗在实验过程中给予的帮助。

[参 考 文 献]

- [1] Kuo CH, Hsieh CC, Lee MS, et al. Epigenetic regulation in allergic diseases and related studies[J]. *Asia Pac Allergy*, 2014, 4(1): 14-18.
- [2] García MP, García-García A. Epigenome and DNA methylation in oral squamous cell carcinoma[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 863: 207-219.
- [3] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function[J]. *Cell*, 2007, 128(4): 693-705.
- [4] Peterson S, Jackson V. Acetylation of H4 suppresses the repressive effects of the N-termini of histones H3/H4 and facilitates the formation of positively coiled DNA[J]. *Biochemistry*, 2008, 47(27): 7053-7065.
- [5] Cui ZL, Gu W, Ding T, et al. Histone modifications of Notch1 promoter affect lung CD4⁺T cell differentiation in asthmatic rats[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26(2): 371-381.
- [6] Hew M, Bhavsar P, Torrego A, et al. Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(2): 134-141.
- [7] Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148(3): 245-254.
- [8] Butler CA, McQuaid S, Taggart CC, et al. Glucocorticoid receptor β and histone deacetylase 1 and 2 expression in the airways of severe asthma[J]. *Thorax*, 2012, 67(5): 392-398.
- [9] Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase[J]. *Lancet*, 2004, 363(9410): 731-733.
- [10] Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1905-1917.
- [11] Zhao XQ, Chen Y, Yuan YD. Evaluation on value of C-reactive protein, interleukin-8 in acute exacerbation of asthma[J]. *Clin Focus*, 2009, 24(14): 1217-1220.
- [12] 李成业, 郭雪君, 甘丽杏, 等. 哮喘大鼠肺 T 细胞中组蛋白去乙酰基酶 1 的表达及对组蛋白修饰的影响[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2010, 9(3): 259-263.
- [13] Shi L, Wang L, Wang B, et al. Regulatory mechanisms of betacellulin in CXCL8 production from lung cancer cells[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 70.
- [14] Mereado N, To Y, Kobayashi Y, et al. p38 mitogen-activated protein kinase-Y inhibition by long-acting β 2 adrenergic agonists reversed steroid insensitivity in severe asthma[J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 80(6): 1128-1135.
- [15] Qiao J, Li A, Jin X, et al. Mastic alleviates allergic Inflammation in asthmatic model mice by inhibiting recruitment of eosinophils[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(1): 95-100.
- [16] Barnes PJ. Role of HDAC2 in the Pathophysiology of COPD[J]. *Annu Rev Physiol*, 2009, 71: 451-464.
- [17] Grausenburger R, Bilic I, Boucheron N, et al. Conditional deletion of histone deacetylase 1 in T cells leads to enhanced airway inflammation and increased Th2 cytokine production[J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3489-3497.
- [18] Li CY, Peng J, Ren LP, et al. Roles of histone hypoacetylation in LAT expression on T cells and Th2 polarization in allergic asthma[J]. *J Transl Med*, 2013, 30(11): 26.
- [19] Zhao L, Chen CN, Hajji N, et al. Histone deacetylation inhibition in pulmonary hypertension: therapeutic potential of valproic acid and suberoylanilide hydroxamic acid[J]. *Circulation*, 2012, 126(4): 455-467.
- [20] Batra S, Balamayooran G, Sahoo MK. Nuclear Factor- κ B: a key regulator in health and disease of lungs[J]. *J Arch Immunol Ther Exp*, 2011(59): 335-351.

(本文编辑: 万静)