

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.019

论著·实验研究

## 瘦素及其受体在哮喘 BALB/c 小鼠肺组织中的表达及布地奈德的干预作用

张超<sup>1</sup> 尚云晓<sup>2</sup> 魏兵<sup>1</sup> 相云<sup>2</sup> 张晗<sup>2</sup>

(1. 沈阳军区总医院儿科, 辽宁 沈阳 110016;  
2. 中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科, 辽宁 沈阳 110004)

**[摘要]** **目的** 探讨不同严重程度哮喘小鼠及布地奈德干预后肺组织中瘦素及其受体表达的变化规律。**方法** 将40只 Balb/c 小鼠随机分成对照组、诱喘3 d组、诱喘7 d组和布地奈德干预组, 每组10只。采用卵清蛋白(OVA)致敏后分别激发3 d和7 d建立小鼠哮喘模型; 布地奈德干预组于激发前1 h雾化吸入布地奈德混悬液干预; 对照组不予任何处理。苏木精-伊红染色观察各组小鼠气道炎症情况; 免疫组化、Western blot 和 Real-time PCR 方法检测肺组织中的瘦素及其受体蛋白和 mRNA 的表达。**结果** 哮喘组气道病理学改变较对照组、布地奈德干预组明显, 而哮喘组中, 诱喘7 d组改变较诱喘3 d组明显。肺组织中瘦素蛋白及 mRNA 表达在诱喘3 d组较对照组显著增高 ( $P<0.01$ ), 诱喘7 d组较3 d组显著增高 ( $P<0.01$ ); 瘦素受体蛋白表达在诱喘3 d组较对照组显著降低 ( $P<0.01$ ), 布地奈德干预组较诱喘7 d组明显增高 ( $P<0.01$ ); 瘦素受体 mRNA 表达在4组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 哮喘肺组织中瘦素呈高表达, 而瘦素受体呈低表达; 布地奈德可以上调瘦素受体的表达, 而对瘦素表达无明显影响。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 623-628]

**[关键词]** 瘦素; 瘦素受体; 哮喘; 布地奈德; 小鼠

### Expression of leptin and its receptor in lungs of asthmatic BALB/c mice and effect of budesonide on their expression

ZHANG Chao, SHANG Yun-Xiao, WEI Bing, XIANG Yun, ZHANG Han. Department of Pediatrics, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, China (Shang Y-X, Email: shangyunx@sina.com)

**Abstract: Objective** To determine the changes in the expression of leptin and its receptor in the lungs of mice with varying degrees of asthma before and after budesonide treatment. **Methods** Forty Balb/c mice were randomly assigned into 4 groups with 10 animals in each. One group received no treatment (control group) and the other groups were challenged with either nebulized ovalbumin (OVA) for three days (3-day group) or seven days (7-day group), or with nebulized ovalbumin followed by budesonide administration (treatment group). Changes in airway inflammation were observed using hematoxylin-eosin staining. The protein and mRNA levels of leptin and its receptor in lung tissues were determined using immunohistochemistry/Western blot and real-time PCR, respectively. **Results** The two asthmatic groups showed more significant pathological changes in the airway than the control and the treatment groups. Mice that were challenged by OVA for seven days showed more marked pathological changes in the airway compared with mice challenged by OVA for three days. The protein and mRNA levels of leptin in the lung tissues of the 3-day group were significantly higher than those of the control group ( $P<0.01$ ), but significantly lower than those of the 7-day group ( $P<0.01$ ). The protein levels of leptin receptor in the lung tissues of the 3-day group were significantly lower than those of the control group ( $P<0.01$ ). The treatment group showed increased protein levels of leptin receptor compared with the 7-day group ( $P<0.01$ ). No significant difference was noted between the four groups with respect to the mRNA levels of leptin receptor in the lung tissues. **Conclusions** Leptin is highly expressed whereas its receptor is lowly expressed in the lung tissues of asthmatic mice. Budesonide can increase the expression of leptin receptor, but has no significant impact on the expression of leptin. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 623-628]

**Key words:** Asthma; Leptin; Leptin receptor; Budesonide

[收稿日期] 2014-10-27; [接受日期] 2015-01-19

[作者简介] 张超, 女, 硕士研究生, 医师。

[通信作者] 尚云晓, 男, 主任医师。

支气管哮喘(简称哮喘)是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病,具有喘息、气促、胸闷和咳嗽的呼吸道症状病史,伴有可变的呼气气流受限,呼吸道症状和强度可随时间而变化。近年来儿童的发病率逐年增高,严重威胁着儿童的身体健康,我国哮喘病死率位居全球第一,造成了巨大的社会负担。因此,哮喘的发病机制及其治疗的研究已成为世界各国学者的研究热点。哮喘的发病机制极其复杂,尚有许多机制仍不是很清楚。近来越来越多的研究发现,瘦素在肥胖、II型糖尿病、冠心病和癌症等许多领域已经被研究和重视,在呼吸系统疾病包括哮喘的发病中的作用也越来越受到重视<sup>[1]</sup>。国外研究证明在小鼠和人的肺泡及支气管上皮细胞表面,肺组织内被激活的淋巴细胞和肥大细胞表面均有瘦素受体的表达<sup>[2-5]</sup>。但在不同严重程度哮喘肺组织中瘦素及其受体的表达情况变化研究甚少,因此本研究采用Western blot、免疫组化方法和实时荧光定量PCR(Real-time PCR)法,定量分析不同严重程度的哮喘小鼠肺组织中瘦素及其受体的蛋白和mRNA的表达,为研究瘦素与哮喘的发病机制的关系奠定基础,从分子和基因水平探讨哮喘的发病机制开辟一个新的途径。糖皮质激素作为哮喘的一线用药,具有强的抗炎作用。但其对哮喘小鼠肺组织中的瘦素及其受体是否也有一定的影响还存在争议,因此本研究用布地奈德吸入治疗干预哮喘小鼠,进一步探讨布地奈德对瘦素及其受体的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

卵白蛋白(Ovalbumin, OVA)、氢氧化铝干粉(Sigma, 美国),兔抗小鼠瘦素及兔抗小鼠瘦素受体/OB-Rb多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司),SP免疫组化染色试剂盒及浓缩型DAB试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),TRIzol RNA抽提液、反转录试剂盒、扩增试剂盒、瘦素及其受体OB-Rb基因引物(宝生物工程有限公司),RIPA裂解液、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒(上海碧云天生物技术公司)。

### 1.2 动物分组及哮喘模型制作

40只4~6周龄的BALB/c雄性小鼠,体重

18~20 g,购买并饲养于中国医科大学附属盛京医院实验动物中心SPF动物房。按随机数字表法分为对照组、诱喘3 d组、诱喘7 d组和布地奈德干预组,每组10只。参考国内外文献制备模型的优化方案<sup>[6-7]</sup>,并加以改良,以OVA致敏和激发的方法建立哮喘模型:实验组在实验的第0、7、14天给予10 μg OVA+1 mg Al(OH)<sub>3</sub>+0.4 mL生理盐水混悬液腹腔注射致敏;第21~23天给予1%OVA雾化激发建立诱喘3 d哮喘模型组,第21~27天给予1%OVA雾化激发建立诱喘7 d哮喘模型组,每日1次,每次30 min。布地奈德干预组在诱喘7 d小鼠每次激发前1 h雾化吸入布地奈德混悬液2 mL进行干预;对照组不给予任何处理;末次激发后24 h内取材。

### 1.3 标本收集

5%水合氯醛腹腔注射麻醉小鼠,固定,心尖取血致死,开胸取新鲜双肺组织,将左肺以10倍体积的4%多聚甲醛溶液固定,常规方法石蜡包埋、切片,行苏木精-伊红(HE)染色及免疫组织化学检测,右肺-80℃保存用于Western blot法及Real-time PCR法分析。

### 1.4 肺组织HE染色

常规二甲苯脱蜡及酒精复水,然后苏木素染色、冲洗、伊红染色,最后梯度酒精脱水、二甲苯透明及中性树脂封片。

### 1.5 免疫组化法检测肺组织中瘦素及瘦素受体蛋白表达

免疫组化步骤按说明书进行。每个样本随机选取10张切片,切片常规脱蜡水化,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>行抗原修复30 min,山羊血清封闭30 min,加入以1:320稀释的兔抗小鼠瘦素及瘦素受体一抗,以PBS代替一抗作为阴性对照,4℃湿盒孵育过夜,加生物素标记的抗兔IgG二抗孵育后,用DAB显色液显色,苏木精复染,中性树脂固定封片,每张切片随机选取5个视野进行图像采集,并利用美国universal imaging porporation图像分析系统,meta morph软件测定其光密度值(OD值)进行比较。

### 1.6 Western blot测定肺组织中瘦素及瘦素受体的表达

参照说明书提取小鼠肺组织蛋白,聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)采用8%与

10% 的分离胶和浓缩胶，电泳条件：浓缩胶内 100 V × 40 min，分离胶内 120 V × 120 min。然后 180 mA × 70 min 电转移。最后免疫学检测时一抗的工作浓度为 1:500，二抗的工作浓度为 1:5000，增强化学荧光剂 (ECL) 用于化学曝光。Western blot 图像应用 Image J 软件分析，以目的蛋白与内参 GAPDH 灰度值的比值进行半定量分析。

### 1.7 Real-time PCR 法检测肺组织中的瘦素及瘦素受体 mRNA 的表达

参照 TRIzol 说明书对各组小鼠进行肺组织总 RNA 提取，测 RNA 浓度后调整 RNA 体积，取 1 μg RNA 用逆转录试剂盒合成 cDNA。瘦素上游引物：5'-CCCTTCCAGCCAGGTCATA-3'，下游引物：5'-TCCTCCAAAATCTACCTCCAACCTC-3'，片段长度 87 bp；瘦素受体上游引物：5'-CCAGATTTCGAT-ATGGCTTAAGTGGGA-3'，下游引物：5'-CAGCGAAC-CTGGACCACATAGA-3'，片段长度 129 bp；β-actin 上游引物：5'-CATCCGTAAGACCTCTATGCCAAC-3'，下游引物：5'-ATGGAGCCACCGATCCACA-3'，片段长度 159 bp。反应体系 (20 μL)：上下游引物各 1 μL，cDNA 模板 1 μL，2 × Eas Taq PCR SuperMix 10 μL，其余以 ddH<sub>2</sub>O 补充。扩增条件：95 °C 预变性 5 min；95 °C 变性 30 s，55 °C 退火 45 s，72 °C 延伸 45 s，35 个循环；72 °C 延伸 10 min 终止反应。根据标准曲线，荧光定量 PCR 仪 (ABI7500 型号) 自动分析并计算出每个样本的 CT 值，瘦素及瘦素受体 mRNA 的相对表达量应用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 方法得出相对倍数。

### 1.8 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析，计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，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 一般表现

哮喘组雾化激发后出现烦躁不安、呼吸急促、抓耳挠鼻、腹肌抽搐和大小便失禁等表现，多次激发后出现毛色失去光泽、体重增长缓慢；布地奈德干预组上述症状较轻；对照组无上述症状。

### 2.2 各组小鼠肺组织病理改变

HE 染色可见诱喘 3 d 组小鼠支气管壁周围有大量炎性细胞浸润，肺泡腔增大、破裂、融合，诱喘 7 d 组小鼠肺组织炎症反应更加明显，支气管壁周围及支气管内都有大量炎性细胞的渗出，布地奈德干预组小鼠炎症细胞浸润均轻于两哮喘组。对照组肺组织几乎无上述病理改变。见图 1。

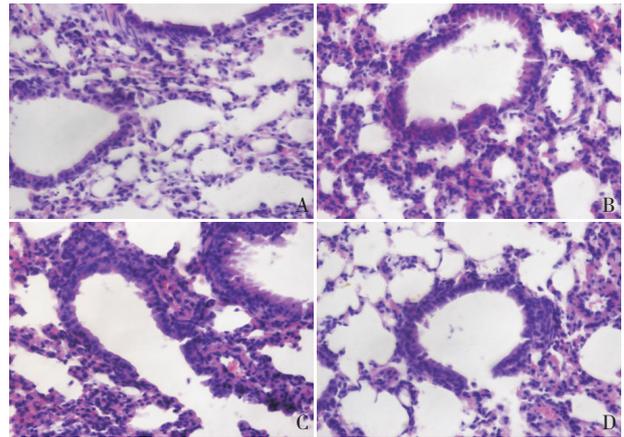


图 1 各组小鼠左肺组织病理形态学变化 (苏木精-伊红染色, ×400) A 为对照组; B 为诱喘 3 d 组; C 为诱喘 7 d 组; D 为布地奈德干预组。诱喘 3 d 组小鼠支气管壁周围有大量炎性细胞浸润, 肺泡腔增大、破裂以及融合; 诱喘 7 d 组小鼠肺组织炎症反应更加明显; 而布地奈德干预组小鼠支气管壁周围炎症细胞浸润均轻于两哮喘组; 对照组肺组织几乎无上述病理改变。

### 2.3 免疫组化测定肺组织瘦素及瘦素受体表达

肺组织中瘦素蛋白在哮喘组表达均较对照组显著增高 (均 *P* < 0.01); 诱喘 7 d 组肺组织中瘦素蛋白表达较诱喘 3 d 组显著增高 (*P* < 0.01); 布地奈德干预组肺组织中瘦素蛋白表达与诱喘 7 d 组比较差异无统计学意义 (*P* = 0.297)。见表 1、图 2。

表 1 各组小鼠肺组织中瘦素及瘦素受体光密度值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	瘦素	瘦素受体
对照组	10	0.18 ± 0.01	0.26 ± 0.06
诱喘 3 d 组	10	0.24 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.18 ± 0.04 <sup>a</sup>
诱喘 7 d 组	10	0.34 ± 0.04 <sup>a,b</sup>	0.17 ± 0.04 <sup>a</sup>
布地奈德干预组	10	0.33 ± 0.03 <sup>a,b</sup>	0.31 ± 0.06 <sup>a,b,c</sup>
<i>F</i> 值		58.58	37.677
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: a 示与对照组比较, *P* < 0.01; b 示与诱喘 3 d 组比较, *P* < 0.01; c 示与诱喘 7 d 组比较, *P* < 0.01。

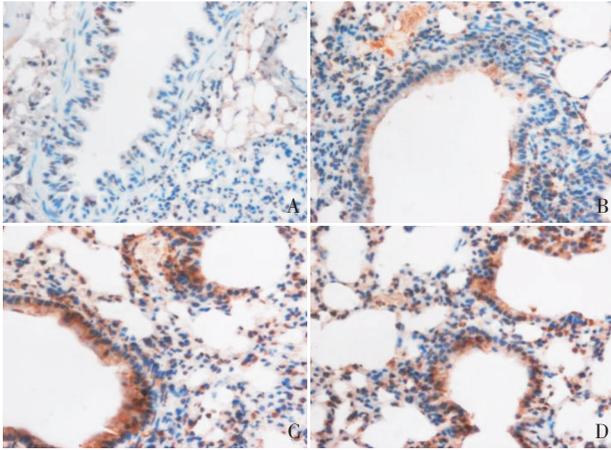


图2 瘦素蛋白在各组小鼠肺组织中的表达 (DAB染色,  $\times 400$ ) A为对照组; B为诱喘3d组; C为诱喘7d组; D为布地奈德干预组。棕褐色为瘦素阳性表达, 其中对照组瘦素蛋白表达最少; 诱喘3d组瘦素蛋白表达较少; 诱喘7d组和布地奈德干预组瘦素蛋白表达较多。

肺组织中瘦素受体蛋白在哮喘组表达较对照组均显著降低 (均  $P < 0.01$ ) ; 诱喘7d组肺组织中瘦素受体蛋白表达与诱喘3d组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.111$ ) ; 布地奈德干预组肺组织中瘦素受体蛋白表达较对照组和哮喘组均显著增高 ( $P < 0.01$ ) 。见表1、图3。

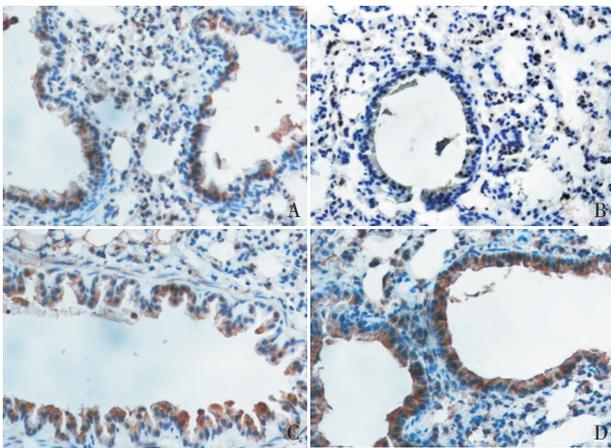


图3 瘦素受体在各组小鼠肺组织中的表达 (DAB染色,  $\times 400$ ) A为对照组; B为诱喘3d组; C为诱喘7d组; D为布地奈德干预组。棕褐色为瘦素受体阳性表达, 其中对照组瘦素受体蛋白表达较多; 诱喘3d组和诱喘7d组瘦素受体蛋白表达较少; 而布地奈德干预组瘦素受体蛋白表达最多。

#### 2.4 Western blot 法测定肺组织中瘦素及瘦素受体的表达

Western blot 结果表明诱喘3d组瘦素表达较

对照组明显增高 ( $P < 0.01$ ) ; 诱喘7d组瘦素表达较3d组明显增高 ( $P < 0.01$ ) ; 布地奈德干预组瘦素水平与诱喘7d组相比差异无统计学意义 ( $P = 0.108$ ) 。诱喘3d组瘦素受体较对照组表达明显降低 ( $P < 0.01$ ) ; 诱喘7d组瘦素受体水平与3d组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.139$ ) ; 布地奈德干预组瘦素受体表达较对照组和哮喘组均明显增高 ( $P = 0.002$ ) 。见表2、图4。

表2 各组小鼠肺组织中瘦素及瘦素受体蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	瘦素	瘦素受体
对照组	10	0.27 ± 0.05	0.56 ± 0.07
诱喘3d组	10	0.52 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.46 ± 0.09 <sup>a</sup>
诱喘7d组	10	0.71 ± 0.08 <sup>a,b</sup>	0.44 ± 0.09 <sup>a</sup>
布地奈德干预组	10	0.71 ± 0.05 <sup>a,b</sup>	0.62 ± 0.10 <sup>a,b,c</sup>
F 值		60.744	10.627
P 值		<0.001	<0.001

注: a 示与对照组比较,  $P < 0.01$ ; b 示与诱喘3d组比较,  $P < 0.01$ ; c 示与诱喘7d组比较,  $P < 0.01$ 。

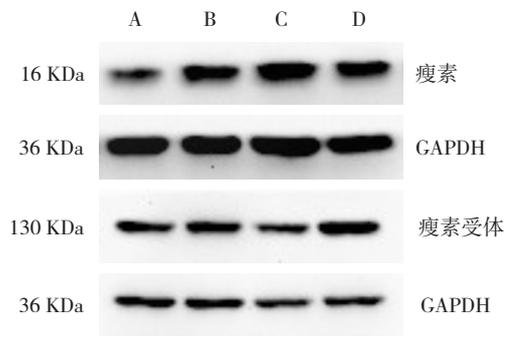


图4 Western blot 检测肺组织中瘦素和瘦素受体蛋白表达 A: 对照组; B: 诱喘3d组; C: 诱喘7d组; D: 布地奈德干预组。

#### 2.5 各组肺组织中瘦素及瘦素受体 mRNA 的相对表达

诱喘3d组瘦素 mRNA 水平较对照组明显增高 ( $P < 0.01$ ) ; 诱喘7d组瘦素 mRNA 水平较3d组明显增高 ( $P < 0.01$ ) ; 布地奈德干预组瘦素 mRNA 水平与诱喘7d组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.347$ ) 。瘦素受体 mRNA 水平在对照组、诱喘3d组、诱喘7d组和布地奈德干预组中比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.963$ ) 。见表3。

表3 各组小鼠肺组织中瘦素及瘦素受体 mRNA 的相对扩增倍数 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	瘦素 mRNA	瘦素受体 mRNA
对照组	10	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
诱喘 3 d 组	10	1.35 ± 0.26 <sup>a</sup>	0.91 ± 0.38
诱喘 7 d 组	10	1.98 ± 0.40 <sup>ab</sup>	0.85 ± 0.35
布地奈德干预组	10	1.85 ± 0.43 <sup>a</sup>	0.90 ± 0.51
F 值		5.501	0.037
P 值		0.012	0.963

注: a 示与对照组比较,  $P < 0.01$ ; b 示与诱喘 3 d 组比较,  $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

瘦素主要是由白色脂肪合成和分泌的一种多肽类激素,其受体在肺组织中广泛表达,具有免疫调节和促炎作用<sup>[8-9]</sup>。近年来有研究显示,哮喘病人血清瘦素水平较健康人明显升高<sup>[10]</sup>,随着患者哮喘病情加重,血浆瘦素水平亦明显升高,瘦素水平与哮喘严重程度呈正相关<sup>[11-12]</sup>。因而,瘦素在哮喘发病中的作用逐渐受到重视。瘦素在哮喘发病中的可能机制:(1)增加气道高反应性:Shore等<sup>[13]</sup>用OVA致敏的Balb/c小鼠哮喘模型研究发现,皮下注射瘦素可提高血清瘦素和IgE水平,并加重气道高反应性,而皮下注射生理盐水组气道反应无明显变化,提示瘦素可增加气道高反应性;(2)加重气道炎症反应:Mancuso等<sup>[14]</sup>发现给肺炎球菌肺炎的小鼠模型腹腔注射瘦素后,其支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞数、巨噬细胞炎症蛋白、IL-6和中性粒细胞趋化因子增高、肺泡巨噬细胞杀菌能力增强,以及白三烯合成增加;Johnston等<sup>[15]</sup>也发现,给予外源性瘦素可使暴露于臭氧中的小鼠肺泡灌洗液中的脱落上皮细胞增加,而上皮细胞脱落是支气管哮喘气道炎症的主要机制之一;(3)调节Th1/Th2细胞反应:研究证实,瘦素可协调促进T淋巴细胞增殖,并增加CD4<sup>+</sup>T细胞对丝裂原的增殖反应,从而改变T淋巴细胞因子的产生,增加Th1细胞因子的表达,减少Th2细胞因子的产生<sup>[16-17]</sup>。

本研究从分子和基因水平检测不同严重程度哮喘小鼠肺组织中的瘦素及瘦素受体表达的变化,结果显示在哮喘小鼠肺组织中,瘦素呈高水平表达,瘦素受体呈低水平表达,这可能是由于升高

的瘦素转运或者信号传导出现缺陷而产生了瘦素抵抗现象。瘦素及其受体在气道上皮细胞中的表达明显高于肺组织其他部位,这说明瘦素及其受体可能主要通过对气道上皮细胞的改变参与哮喘的发病。Beuther等<sup>[18]</sup>在人的体外支气管上皮细胞研究中发现瘦素可以降低转化生长因子- $\beta$ 的自发性释放从而促进气道上皮细胞的增殖,在重度哮喘患者的支气管上皮表面瘦素受体的表达相对降低,而经过氟替卡松治疗后其表达明显升高,这与本研究的结果一致。

糖皮质激素是控制哮喘气道炎症的首选药物,因此本研究选用布地奈德雾化吸入干预哮喘小鼠,经布地奈德雾化干预后哮喘小鼠肺组织中瘦素的表达稍有减少,减少的并不明显,而瘦素受体表达却明显升高,说明布地奈德在缓解哮喘的同时,也改善了瘦素抵抗,瘦素又可以与足够的受体结合而发挥生物学效应,这可能是哮喘难以控制的原因之一。瘦素是肥胖者脂肪组织表达的促炎分子,它能够独立于肥胖而促进哮喘的气道炎症,并以中性粒细胞和Th1型炎症反应增强为特点<sup>[19]</sup>。此外,瘦素还可以直接作用于人的气道平滑肌细胞,诱导其分泌血管内皮细胞生长因子以参与哮喘气道重塑的发生<sup>[20]</sup>。有研究发现,瘦素可通过诱导气道平滑肌细胞表达GR- $\beta$ 以参与哮喘的激素抵抗的发生。本研究结果显示通过布地奈德干预后的哮喘小鼠肺组织瘦素受体明显升高,瘦素可以与更多的瘦素受体结合而发挥生物学效应,瘦素可诱导气道平滑肌表达GR- $\beta$ ,进一步增加激素抵抗,使哮喘更加难以控制。因此,进一步研究瘦素及其受体与哮喘的发病机制的关系,可以为临床的治疗难治性哮喘提供新的思路。

本研究表明在哮喘小鼠肺组织中,瘦素呈高水平表达,瘦素受体呈低水平表达,布地奈德可以上调瘦素受体的表达,而对瘦素表达无明显影响。

#### [参 考 文 献]

- [1] Vernooy JH, Ubags ND, Brusselle GG, et al. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: Involvement in respiratory diseases[J]. Pulm pharmacol Ther, 2013, 26(4): 464-472.
- [2] McGraw DW, Forbes SL, Kramer LA, et al. Transgenic overexpression of  $\beta$ 2-adrenergic receptors in airway smooth muscle alters myocyte function and ablates bronchial

- hyperreactivity[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(45): 32241-32247.
- [3] Nair P, Radford K, Fanat A, et al. The effects of leptin on airway smooth muscle responses [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(4): 475-481.
- [4] Bruno A, Pace E, Chanez P, et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(2): 230-237.
- [5] Shin JH, Kim JH, Lee WY, et al. The expression of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells [J]. *Yonsei Med J*, 2008, 49(5): 804-810.
- [6] 孙妍, 王金荣, 韩秀珍, 等. 布地奈德对慢性支气管哮喘小鼠肺组织 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达及气道重塑的影响 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(8): 622-627.
- [7] Jang HY, Kwon OK, Oh SR, et al. Mangosteen xanthenes mitigate ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse model of asthma[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(11): 4042-4050.
- [8] Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(1): 2-13.
- [9] Suganami T, Tanaka M, Oqawa Y. Adipose tissue in nammation and ectopic lipid accumulation[J]. *Endocr J*, 2012, 59(10): 849-857.
- [10] 杨敏, 陈艳萍. 支气管哮喘患儿血清瘦素水平与临床严重程度的关系 [J]. *临床急诊杂志*, 2014, 15(1): 27-29.
- [11] Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, et al. Role of adipokones and hormones of obesity in childhood asthma[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012, 4(2): 98-103.
- [12] Tsaroucha A, Daniil Z, Malli F, et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods[J]. *J Asthma*, 2012, 50(2): 188-197.
- [13] Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(1): 103-109.
- [14] Mancuso P, Huffnagle GB, Olszewski MA, et al. Leptin corrects host defense defects after acute starvation in murine pneumococcal pneumonia[J]. *Am J Respri Crit Care Med*, 2006, 173(2): 212-218.
- [15] Johnston RA, Theman TA, Terry RD, et al. Pulmonary responses to acute ozone exposure in fasted mice: effect of leptin administration [J]. *J Appl Physiol*, 2007, 102(1): 149-156.
- [16] 富东旭, 李大林, 李殿俊, 等. 瘦素对人类外周血 T 淋巴细胞增殖作用的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2006, 7(22): 604-611.
- [17] Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cel immune respo nse an d reverses starvation induced immunosup pression[J]. *Nature*, 1998, 394(6696): 897-901.
- [18] Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER, et al. Obesity and asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(2): 112-119.
- [19] Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, et al. Severe asthma: lessons learned from the national heart, lung, and blood institute severe asthma research program[J]. *Am Respir Crit Care Med*, 2012, 185(4): 356-362.
- [20] Shin JH, Kim JH, Lee WY, et al. The expression of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells[J]. *Yonsei Med J*, 2008, 49(5): 804-810.

( 本文编辑: 周勇 )