

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.09.018

论著·实验研究

过表达髓样细胞触发受体2对过敏性哮喘小鼠 气道炎症及气道重塑的影响

王贞 王静 张雯

(西安市儿童医院呼吸二科, 陕西 西安 710300)

[摘要] **目的** 探讨过表达髓样细胞触发受体2 (TREM-2) 对哮喘模型小鼠气道炎症及气道重塑的影响。**方法** 将40只BALB/c小鼠随机分成空白对照组、哮喘组、空载体组和TREM-2过表达组($n=10$)。采用卵白蛋白(OVA)致敏及激发建立哮喘模型, 对照组以生理盐水替代致敏液, 空载体组和TREM-2过表达组分别转染腺病毒载体和TREM-2腺病毒。采用RT-PCR和Western blot法检测TREM-2、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、解整合素-金属蛋白酶(ADAM)33和ADAM8的表达。收集各组支气管肺泡灌洗液进行细胞计数、分类。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清总IgE水平及BALF中细胞因子水平。**结果** 与对照组相比, 哮喘组小鼠TREM-2 mRNA及蛋白水平均有所下降($P<0.05$); Th2细胞因子及总IgE水平升高($P<0.05$); 总细胞数及分类细胞数增多($P<0.05$)。与哮喘组相比, 过表达TREM-2组Th2细胞因子及总IgE水平下降($P<0.05$); 总细胞及分类细胞数减少($P<0.05$); 与气道重塑相关的MMP-2、MMP-9、TGF- β 1、ADAM8和ADAM33的mRNA及蛋白表达均下调($P<0.05$)。**结论** TREM-2过表达减轻哮喘小鼠的气道炎症和气道重塑, 从而为儿童哮喘的防治提供潜在的新靶点。**[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 879-884]**

[关键词] 髓样细胞触发受体2; 哮喘; 气道炎症; 气道重塑; 小鼠

Effect of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 overexpression on airway inflammation and remodeling in mice with allergic asthma

WANG Zhen, WANG Jing, ZHANG Wen. Second Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Xi'an, Xi'an 710300, China (Email: shidasda@163.com)

Abstract: Objective To investigate the effect of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM-2) overexpression on airway inflammation and remodeling in mice with asthma. **Methods** A total of 40 BALB/c mice were randomly divided into normal control, asthma, empty vector, and TREM-2 overexpression groups ($n=10$ each). Ovalbumin (OVA) sensitization and challenge were performed to establish the model of asthma. The mice in the control group were given normal saline, and those in the empty vector and TREM-2 overexpression groups were transfected with adenovirus vector and TREM-2 adenovirus, respectively. RT-PCR and Western blot were used to measure the expression of TREM-2, MMP-2, MMP-9, ADAM33, and ADAM8. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected to perform cell counting and classification. ELISA was used to measure the total serum level of IgE and the levels of cytokines in BALF. **Results** Compared with the control group, the asthma group showed significant reductions in the mRNA and protein expression of TREM-2 ($P<0.05$), a significantly increased level of Th2 cytokine ($P<0.05$), and significantly increased numbers of total cells and classified cells. Compared with the asthma group, the TREM-2 overexpression group showed a significantly reduced level of Th2 cytokine ($P<0.05$), a significantly reduced level of IgE ($P<0.05$), and significantly reduced numbers of total cells and classified cells ($P<0.05$), as well as significantly downregulated expression of the inflammatory factors and growth factors MMP-2, MMP-9, TGF- β 1, ADAM8, and ADAM33 ($P<0.05$). **Conclusions** TREM-2 overexpression significantly alleviates airway inflammation and airway remodeling in mice with asthma and may become a potential target for the prevention and treatment of childhood asthma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 879-884]

Key words: Triggering receptor expressed on myeloid cells 2; Asthma; Airway inflammation; Airway remodeling; Mice

[收稿日期] 2016-04-18; [接受日期] 2016-06-22

[作者简介] 王贞, 女, 本科, 主任医师。

支气管哮喘(简称哮喘)是一种最为常见的慢性呼吸道疾病,严重影响了儿童的生长发育及身体健康。哮喘是由多种细胞参与的气道慢性炎症性疾病,以气道炎症、气道高反应性和气道重塑为主要特征。哮喘发病过程中,嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、抗原递呈细胞、Th2淋巴细胞、巨噬细胞及单核细胞等炎症细胞以及气道上皮细胞等体细胞广泛参与并相互作用,从而分泌产生大量的炎性递质和细胞因子,进而导致发生气道炎症和气道高反应性^[1]。

髓样细胞触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM)是一种新型的与炎症相关的免疫球蛋白超家族受体。两个激活受体 TREM-1 与 TREM-2 属于人类免疫球蛋白超家族受体成员。有研究报道 TREM 在炎症反应及天然免疫应答中具有非常重要的作用。在炎症反应中, TREM-1 是一种放大炎症的重要介质,能够协同 Toll 样受体 4 信号通路扩大炎症。在受到外来刺激比如细菌、真菌及细菌代谢产物脂多糖等, TREM-1 的表达显著升高,而且还能够促进炎性因子的分泌^[2-3]。与 TREM-1 促炎性作用相反, TREM-2 能够抑制炎症介质的分泌,是一种重要的抗炎受体^[4]。有研究表明在脂多糖诱导的急性肺损伤中,乌司他丁能够抑制 TREM-1 表达和促进 TREM-2 表达^[5]。但是其与支气管哮喘气道炎症和气道重塑间的关系研究甚少,目前尚未报道。本研究拟建立大鼠哮喘模型,观察 TREM-2 的表达变化及其与哮喘大鼠气道炎症和气道重塑间的关系,以期阐明哮喘发病机制及寻求新的治疗方法提供思路和依据。

1 材料与方法

1.1 材料

卵白蛋白(OVA,美国Sigma公司);氢氧化铝凝胶(美国Sigma公司);IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、INF- γ 和TGF- β 1酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国R&D公司);TREM-2 ELISA 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司);小鼠IgE试剂盒(上海优宁炜);氯化乙酰胆碱(Ach,美国Sigma公司);TRIzol试剂(美国Invitrogen公司);实时荧光定量PCR(RT-PCR)反应系列试剂(美国Takara公司);PCR引物由

上海申能博彩公司合成,PCR产物图像分析软件为Gel-Pro Analyze;兔抗鼠TREM-1多克隆抗体、鼠抗人基质金属蛋白酶2和9(MMP-2和MMP-9)多克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology公司);辣根过氧化物酶山羊抗小鼠二抗、GAPDH抗体(上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 实验分组和模型制备

将40只6~8周龄SPF级雌性BALB/c小鼠(购自北京维通利华实验动物技术有限公司)随机分为空白对照组、哮喘组、空载体组和TREM-2过表达组,每组10只。模型建立参考文献^[6],除空白对照组外,各组小鼠于实验第8天腹腔注射0.1 mL致敏液(含OVA 10 μ g,氢氧化铝凝胶50 μ g),第14天以相同的剂量和方法重复致敏,第21天开始以1% OVA 超声雾化吸入激发,每天30 min,连续14 d。以生理盐水代替OVA处理空白对照组。空载体组和TREM-2过表达组分别在实验第15天单次尾静脉注射 2×10^9 PFU腺病毒空载体和TREM-2腺病毒载体各100 μ L。

1.3 样本采集

末次激发后2 h,予小鼠10%水合氯醛400 mg/kg腹腔注射麻醉,心脏穿刺取血后于4℃静置2 h,3000 r/min离心15 min,吸取血清于-80℃保存备用。

打开胸腔,暴露肺组织,气管切开插管,结扎右主支气管,用2 mL生理盐水于气管插管处注入,缓慢灌洗左肺并回收支气管肺泡灌洗液(BALF),1800 r/min离心15 min,取上清分装于EP管,-80℃保存用于细胞计数及ELISA测定。

收集BALF后,取出肺组织,左侧肺组织于4%多聚甲醛固定;右侧肺组织即刻投于液氮中保存,用于RNA及蛋白提取。

1.4 RT-PCR反应检测 mRNA 的表达水平

用TRIzol试剂提取总RNA,逆转录成cDNA。应用SYBR Green 荧光染料试剂盒(Takara)进行RT-PCR。反应条件为:94℃预变性2 min;94℃变性20 s,56℃退火30 s,72℃延伸40 s,进行45个循环。取RT-PCR产物5 μ L与1 μ L 6 $\times$ loading buffer混合,在2%的琼脂糖凝胶中电泳,立即置于紫外线透射检测仪下观察,扫描输入计算机,然后使用Gel-pro analyzer软件进行分析,以GAPDH作内参基因,通过Ct值进行数据分析,

目的基因的相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 来表示。基因引物序列见表1。

表1 基因引物序列

基因	引物序列 (5' → 3')
TREM-2	上游: GTCTTGCCCCTATGACTCCA
	下游: CTGCTAGAGACCCGCATCAT
MMP-2	上游: TTCTTCGCAGGAATGAG
	下游: CAGAGCAGGAGACAGGGT
MMP-9	上游: TTCGACTCCAGTAGACAATCC
	下游: CAGAGAACTCGTTATCCAAGCG
ADAM33	上游: GACCTAGAATGGTGTGCCAGA
	下游: AGCCTGGC TTGTCACAGAAG
ADAM8	上游: GCAACCAC AAGCAGGAGTG
	下游: CAGA ACCACCACCACGAAG
GAPDH	上游: GAAGGTCGGAGTCAACGG
	下游: GGAAGATGGTGATGGGATT

注: [TREM-2] 髓样细胞触发受体2; [MMP-2] 基质金属蛋白酶2; [MMP-9] 基质金属蛋白酶9; [ADAM33] 解整合素-金属蛋白酶33; [ADAM8] 解整合素-金属蛋白酶8。

1.5 Western blot 检测肺组织蛋白的表达

肺组织称重后按比例加入 RIPA 裂解液, 冰上剪碎成小块, 手动匀浆, 4℃ 14000 r/min 离心 15 min, 将上清分装保存于 -70℃。采用 10% SDS-PAGE 凝胶分离蛋白质电转到 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉封闭后分别加入 TREM-2、MMP-2、MMP-9 及 GAPDH I 抗, 4℃ 摇床孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 加入辣根过氧化物酶标记的 II 抗室温孵育 1 h, TBST 洗膜处理 3 次, 于凝胶自动成像系统曝光, 采用 Image J 软件进行分析。GAPDH 蛋白作为内参标准, 结果用目的蛋白 /GAPDH 比值表示目的蛋白的相对表达水平。

1.6 ELISA 法检测血清总 IgE 及 BALF 中细胞因子水平

应用 ELISA 法测定血清中 IgE 和 BALF 中 TREM-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、INF-γ 及 TGF-β1 的浓度, 测定方法按产品说明书进行操作。

1.7 BALF 细胞计数和分类

BALF 离心后, 在其细胞沉渣中加入 200 μL 0.9% 生理盐水, 混匀后取 20 μL 混悬液, 在其中加入 380 μL 冰醋酸; 之后吸出 20 μL 混悬液在显

微镜下用血细胞计数板计数细胞总数。然后采用瑞氏-吉姆萨法染色后行细胞分类计数, 每个标本在高倍显微镜下分别计数其中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞。

1.8 明胶酶谱法检测 MMP-2 和 MMP-9 活性

采用明胶酶谱法检测肺组织中 MMP-2 和 MMP-9 活性, 实验步骤严格按照试剂盒说明书操作。经 UVP 凝胶扫描仪扫描后, 图像分析测定明胶酶消化条带吸光度值。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析, 应用 Graph Pad Prism 5 软件作图。计量资料用均数 ± 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。两变量的相关分析采用 Pearson 直线相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TREM-2 在各组小鼠肺组织和 BALF 中的表达

为检测 TREM-2 在哮喘小鼠中的表达变化及 TREM-2 载体是否成功转染, 采用 RT-PCR 和 Western blot 方法检测各组小鼠肺组织中 TREM-2 mRNA 和蛋白水平。OVA 刺激诱导后, 模型组小鼠肺组织中 TREM-2 mRNA 和蛋白水平均显著低于空白对照组 (*P* < 0.05); TREM-2 过表达组小鼠肺组织中 TREM-2 mRNA 和蛋白水平均显著高于模型组和空载体组 (*P* < 0.05, 图1)。

2.2 TREM-2 对 OVA 诱导哮喘小鼠 BALF 中炎症因子水平的影响

为研究 TREM-2 对 OVA 诱导的哮喘小鼠气道炎症的影响, 采用 ELISA 法检测各组小鼠 BALF 中炎症因子水平。OVA 诱导刺激后, 模型组小鼠 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 的水平均显著高于空白对照组 (*P* < 0.05), 而 TREM-2 过表达组上述细胞因子水平均明显低于模型组和空载体组 (*P* < 0.05); Th1 细胞因子 IFN-γ 水平在各组间比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表2。

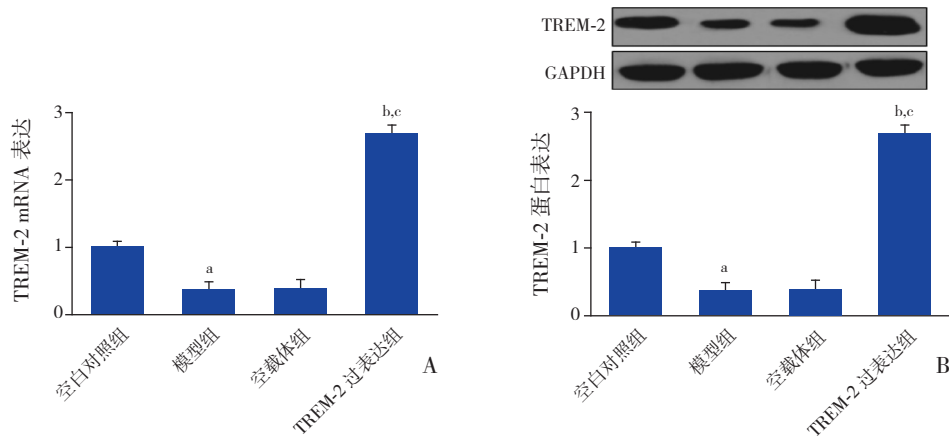


图1 TREM-2在各组小鼠肺组织中的表达 A: RT-PCR检测各组TREM-2 mRNA相对表达水平($n=10$); B: Western blot检测各组TREM-2蛋白相对表达水平($n=10$)。a示与空白对照组比较, $P<0.05$; b示与模型组比较, $P<0.05$; c示与空载体组比较, $P<0.05$ 。

表2 各组小鼠BALF中炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	鼠数	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-13	IFN- γ
空白对照组	10	22 $\pm$ 7	64 $\pm$ 7	52 $\pm$ 7	6 $\pm$ 4	43 $\pm$ 5	41 $\pm$ 5
模型组	10	176 $\pm$ 17 ^a	259 $\pm$ 26 ^a	218 $\pm$ 23 ^a	28 $\pm$ 5 ^a	123 $\pm$ 15 ^a	53 $\pm$ 7
空载体组	10	168 $\pm$ 16	244 $\pm$ 24	207 $\pm$ 21	24 $\pm$ 5	116 $\pm$ 13	47 $\pm$ 8
TREM-2过表达组	10	64 $\pm$ 6 ^{b,c}	132 $\pm$ 13 ^{b,c}	89 $\pm$ 8 ^{b,c}	12 $\pm$ 4 ^{b,c}	67 $\pm$ 5 ^{b,c}	44 $\pm$ 4
F 值		111.460	70.712	66.026	15.366	40.295	3.462
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: a示与空白对照组比较, $P<0.05$; b示与模型组比较, $P<0.05$; c示与空载体组比较, $P<0.05$ 。

2.3 TREM-2对哮喘小鼠血清IgE、BALF中细胞总数和白细胞分类计数的影响

ELISA法检测小鼠血清中OVA特异性IgE含量,结果发现与模型组和空载体组比较,TREM-2高表达可降低IgE含量($P<0.05$)。进一步检测TREM-2对BALF细胞总数和白细胞分类计数的影

响,结果显示,与空白对照组相比,模型组BALF中细胞总数、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞数明显增加($P<0.05$);而与模型组和空载体组比较,过表达TREM-2显著降低细胞总数和白细胞分类计数($P<0.05$)。见表3。

表3 各组小鼠血清IgE、BALF中细胞总数和分类细胞数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	IgE含量 (pg/mL)	总细胞 ($\times 10^4$ /mL)	中性粒细胞 ($\times 10^4$ /mL)	嗜酸性粒细胞 ($\times 10^4$ /mL)	淋巴细胞 ($\times 10^4$ /mL)	巨噬细胞 ($\times 10^4$ /mL)
空白对照组	10	3.7 $\pm$ 1.2	11 $\pm$ 3	0.8 $\pm$ 0.3	12.2 $\pm$ 1.9	0.44 $\pm$ 0.23	2.4 $\pm$ 0.8
模型组	10	14.7 $\pm$ 1.3 ^a	65 $\pm$ 5 ^a	4.9 $\pm$ 0.5 ^a	38.7 $\pm$ 1.7 ^a	8.38 $\pm$ 0.56 ^a	12.7 $\pm$ 0.9 ^a
空载体组	10	14.3 $\pm$ 1.2	61 $\pm$ 6	4.8 $\pm$ 0.6	38.6 $\pm$ 2.1	8.31 $\pm$ 0.58	11.5 $\pm$ 1.3
TREM-2过表达组	10	6.2 $\pm$ 1.3 ^{b,c}	28 $\pm$ 6 ^{b,c}	2.1 $\pm$ 0.5 ^{b,c}	14.8 $\pm$ 1.4 ^{b,c}	3.46 $\pm$ 0.52 ^{b,c}	5.4 $\pm$ 1.2 ^{b,c}
F 值		60.324	77.160	52.253	197.640	186.823	63.823
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: a示与空白对照组比较, $P<0.05$; b示与模型组比较, $P<0.05$; c示与空载体组比较, $P<0.05$ 。

2.4 TREM-2 对 OVA 诱导的哮喘小鼠气道重塑的影响

检测 TREM-2 对气道重塑相关的炎症因子和生长因子的影响, 结果发现与模型组和空载体组比较, TREM-2 过表达显著抑制 MMP-2 和 MMP-9 mRNA 和蛋白水平 ($P<0.05$, 图 2A 和 2B); 而且 MMP-2 与 MMP-9 的活性也因此被抑制 ($P<0.05$,

图 2C)。当 TREM-2 过表达时, 肺组织中解整合素-金属蛋白酶 (ADAM) 8 与 ADAM33 的水平较模型组和空载体组明显降低 ($P<0.05$, 图 2D)。TREM-2 过表达组 BALF 中 TGF- β 1 水平明显低于模型组和空载体组 ($P<0.05$, 图 2E)。以上结果表明过表达 TREM-2 有效减轻哮喘小鼠气道重塑。

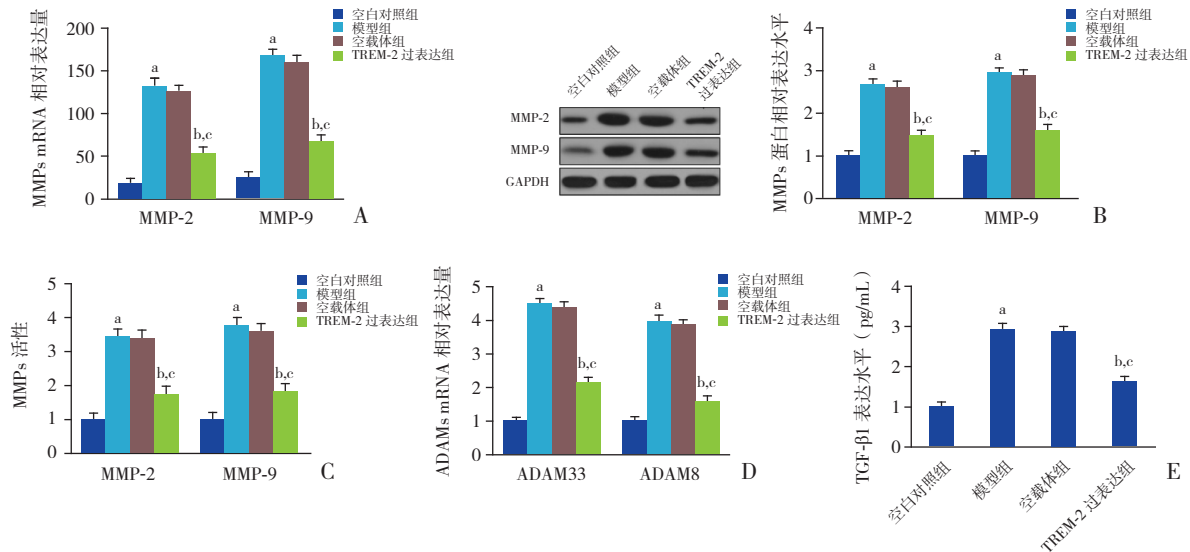


图 2 TREM-2 对 OVA 诱导的哮喘小鼠气道重塑的影响 A: RT-PCR 检测各组 BALF 中 MMP-2 和 MMP-9 mRNA 相对表达水平 ($n=5$); B: Western blot 检测各组肺组织中 MMP-2 和 MMP-9 蛋白相对表达水平 ($n=5$); C: 明胶酶谱法检测各组肺组织中 MMP-2 及 MMP-9 活性 ($n=5$); D: RT-PCR 检测各组肺组织中 ADAM8 和 ADAM33 mRNA 相对表达水平 ($n=5$); E: ELISA 法检测各组 BALF 中 TGF- β 1 水平 ($n=10$)。a 示与空白对照组比较, $P<0.05$; b 示与模型组比较, $P<0.05$; c 示与空载体组比较, $P<0.05$ 。[MMP] 基质金属蛋白酶; [ADAM] 解整合素-金属蛋白酶。

3 讨论

哮喘是一种慢性疾病, 其主要特征是气道炎症、气道高反应性和气道重塑, 由于该病发生机制复杂, 目前还没有完全阐明。大量研究报道 Th1/Th2 细胞免疫功能紊乱是哮喘发病的关键, Th2 细胞过度活化后能够释放大量的细胞因子, 从而使得许多炎症细胞和结构细胞激活, 进而参与气道慢性炎症, 炎症持续存在并且反复进行损伤修复, 引发气道重塑^[7]。当 Th1 功能被抑制而 Th2 功能增强时, 可通过相关细胞因子诱导气道炎症, 诱发哮喘。研究结果显示 Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 在哮喘患者 BALF 中高表达^[8]。这些细胞因子通过促进变异原特异性 IgE、嗜酸性粒细胞计数和气道黏液的产生而启动过敏性炎症

反应。OVA 通过分泌 Th2 型细胞因子, 从而导致气道过敏性炎症。IL-4 属于 Th2 型细胞因子, 与哮喘的发病高度相关。与上述研究结果一致, 本研究结果显示 OVA 诱导的哮喘小鼠中 Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、和 IL-13 的水平明显升高, Th1 相关细胞因子 IFN- γ 表达则无明显变化, 而高表达 TREM-2 显著抑制 Th2 相关细胞因子, 对 IFN- γ 的水平则无影响。

嗜酸性粒细胞炎症是哮喘的本质特征, 是由大量细胞因子及炎症介质参与, 通过一系列病理生理学作用引起的气道壁结构的不可逆性改变, 即为气道重塑。BALF 中嗜酸性粒细胞数量明显增多, 活化的嗜酸性粒细胞可释放多种碱性蛋白和脂质体造成气道上皮损伤、气道反应性增高、黏液分泌增多, 以及间歇性气道阻塞。本研究结果

显示与对照组相比, OVA 刺激后 BALF 中总细胞数及中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞数均明显增多, 而过表达 TREM-2 则细胞总数及白细胞分类计数均减少, 即炎症程度较轻。由此表明, 过表达 TREM-2 可减轻 OVA 刺激诱导的气道炎症。

在慢性炎症的刺激下, 气道结构可发生改变, 也就是气道重塑, 这与气道内炎性细胞释放的炎症因子和生长因子密切相关。MMPs 是哮喘气道重塑的重要致病因素, 其中 MMP-2 和 MMP-9 与哮喘的关系最为重要^[9]。TGF- β 1 是一种能够导致气道重塑的重要介质, 通过调节炎症细胞的表达及细胞因子的分泌, 从而促进血管生成、胶原合成、基质沉积平滑肌细胞迁移及增生等多种途径参与哮喘的发病进程^[10]。TGF- β 1 是由不同类型的细胞分泌, 在调节细胞的过程中发挥着极为重要的作用。已有研究表明, 哮喘患者 BALF 中 TGF- β 1 表达升高^[11]。采用抗 IgE 治疗等方式减少嗜酸性粒细胞后, TGF- β 1 的表达减少, 说明嗜酸性粒细胞是 TGF- β 1 的来源之一。同时在体外环境下 TGF- β 1 又可反过来影响嗜酸性粒细胞的生存。有研究表明 ADAM8 和 ADAM33 与哮喘气道炎症和气道重塑密切相关^[12-13]。本研究检测了与气道重塑相关的炎症因子和生长因子, 结果显示在哮喘模型中, MMP-2、MMP-9、TGF- β 1、ADAM8 和 ADAM33 的表达都明显升高, 而过表达 TREM-2 后, 其表达水平明显下调, 而且 MMP-2 与 MMP-9 的活性也被抑制, 从而得知, 过表达 TREM-2 可缓解 OVA 刺激诱导的气道重塑。

综上所述, 过表达 TREM-2 能够有效减轻慢性哮喘模型小鼠气道炎症及气道重塑, 与哮喘的发生密切相关, 因而可以将其作为治疗哮喘的新目标。

[参 考 文 献]

- [1] Lazarus SC. Inflammation, inflammatory mediators, and mediator antagonists in asthma[J]. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38(7): 577-582.
- [2] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes[J]. *J Immunol*, 2000, 164(10): 4991-4995.
- [3] Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response[J]. *J Immunol*, 2003, 170(7): 3812-3818.
- [4] Jiang H, Xie Y, Abel PW, et al. Regulator of G-protein signaling 2 repression exacerbates airway hyper-responsiveness and remodeling in asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53(1): 42-49.
- [5] 沈叶菊, 陈晓兵, 石远峰, 等. 乌司他丁对急性肺损伤大鼠肺 TLR4 及 TREM-1 和 TREM-2 表达的影响[J]. *江苏医药*, 2015, 41(17): 2002-2005.
- [6] 李美容, 王敏. 哮喘小鼠模型的建立与评价[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(5): 664-665.
- [7] Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma[J]. *Front Microbiol*, 2013, 4: 263.
- [8] Prieto J, Van Der Ploeg I, Roquet A, et al. Cytokine mRNA expression in patients with mild allergic asthma following low dose or cumulative dose allergen provocation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(5): 791-800.
- [9] Ohbayashi H, Shimokata K. Matrix metalloproteinase-9 and airway remodeling in asthma[J]. *Curr Drug Targets*, 2005, 4(2): 177-181.
- [10] Yang YC, Zhang N, Van Crombruggen K, et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling[J]. *Allergy*, 2012, 67(10): 1193-1202.
- [11] Xiong YY, Wang JS, Wu FH, et al. The effects of ($\pm$)-Paeurolin A on airway inflammation, remodeling and transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway in a murine model of allergic asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 392-400.
- [12] Knolle MD, Owen CA. ADAM8: a new therapeutic target for asthma[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(5): 523-540.
- [13] Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness[J]. *Nature*, 2002, 418(6896): 426-430.

(本文编辑: 万静)