

## 血清 $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 水平检测 在儿童支气管哮喘气道重塑中的应用价值\*

王 萍<sup>a</sup>, 张 熊<sup>b</sup> (咸阳市第一人民医院 a. 儿科; b. 检验科, 陕西咸阳 712000)

**摘要:**目的 探讨血清  $\beta 2$ -肾上腺素受体( $\beta 2$ -AR)mRNA 和组织神经生长因子(NGF)mRNA 水平的检测在儿童支气管哮喘气道重塑中的应用价值。方法 收集2015年3月~2017年3月在咸阳市第一人民医院儿科门诊就诊或住院的33例发生气道重塑的支气管哮喘患儿的血液及临床资料,并选取29例呼吸系统炎症疾病患儿作为对照组,采用实时荧光定量PCR(Real-time-PCR, RT-PCR)技术检测患儿治疗前后血清  $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 的表达。比较分析血清  $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 的变化与哮喘重塑发生之间的关系。采用高分辨螺旋CT,测量受试者气道的内径(L)、外径(D),通过公式  $T=(D-L)/2$  计算气道壁的厚度(T),测量气道腔面积(AI)、气道总横截面积(AO),通过以上指标评价哮喘气道重塑的发生。采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价血清  $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 的临床意义。结果 与对照组比较,治疗后组的血清  $\beta 2$ -AR mRNA 水平下调和 NGF mRNA 水平上调,其差异均有统计学意义( $t=37.27, 36.53$ , 均  $P<0.01$ )。与治疗前组比较,治疗后组的血清  $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 水平下调,其差异均有统计学意义( $t=7.95, 12.67$ , 均  $P<0.01$ )。治疗后组血清  $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 水平呈现负相关性( $r=-0.697, P<0.01$ ),该组两标志物分别与气道内径(L),气道壁的厚度(T)及气道腔面积(AI)有明显相关性( $r=0.775, -0.780, 0.793$ , 均  $P<0.01$ ), ( $r=-0.750, 0.763, -0.779$ , 均  $P<0.01$ )。治疗前组血清  $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 水平呈现负相关性( $r=-0.703, P<0.01$ ),该组两标志物分别与气道内径(L),气道壁的厚度(T)及气道腔面积(AI)有明显相关性( $r=0.782, -0.797, 0.803$ , 均  $P<0.01$ ), ( $r=-0.772, 0.787, -0.809$ , 均  $P<0.01$ )。血清  $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 在治疗后表达量的AUC分别为0.767(95%CI:0.658~0.876,  $P=0.000$ );0.744(95%CI:0.632~0.856,  $P=0.000$ )。根据SPSS统计结果计算出  $\beta 2$ -AR 和 NGF 在最佳临界值处诊断重塑的敏感度和特异度分别为93.9%和96.2%,92.9%和95.7%。结论 检测血清  $\beta 2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 水平可应用于儿童支气管哮喘气道重塑疗效的评价,估计病情的发展状况,并为哮喘患儿的早期干预治疗、有效控制气道炎症及逆转哮喘病程进展提供依据。

**关键词:**儿童支气管哮喘;气道重塑;治疗;miRNA-155;miRNA-26a

中图分类号:R725.6;Q503 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)05-069-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.019

### Clinic Application of Levels of Serum $\beta 2$ -AR mRNA and NGF mRNA for Children with the Bronchial Asthma in Airway Remodeling

WANG Ping<sup>a</sup>, ZHANG Xiong<sup>b</sup> (a. Department of Pediatrics; b. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xianyang City, Shaanxi Xianyang 712000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical application value of detection of serum beta 2 adrenergic receptor(beta 2-AR) mRNA and nerve tissue growth factor (NGF) mRNA in airway remodeling on children with bronchial asthma. **Methods** The clinical serum data of 33 cases of children with bronchial asthma in airway remodeling were selected, divided into the pre-treatment group and the post-treatment group, and selected 29 cases of children with respiratory diseases as the control group. The above research subjects were outpatients or inpatients from department of pediatrics in the First People's Hospital of Xianyang City from 2015.3 to 2017.3. The expression of serum beta 2-AR mRNA and NGF mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (Real-time-PCR, RT-PCR). The relationship between the changes of serum 2-AR mRNA and NGF mRNA and the occurrence of asthma remodeling was compared and analyzed. All the subjects were measured the inner diameter of the airway (L), diameter of the airway (D), the airway wall thickness (T) calculated by  $T=(D-L)/2$ , the airway lumen area (AI), total airway cross-sectional area (AO) with High Resolution Computerized Tomography in evaluation of airway remodeling of asthma through the above indexes. The clinical significance of serum beta 2-AR mRNA and NGF mRNA by receiver operating characteristic curve (ROC curve) was evaluated. **Results** The serum beta 2-AR mRNA and NGF mRNA expression in the post-treatment group were, respectively, up-regulation and down-regulation in comparison with the pre-treatment group, and there was significant difference ( $t=37.27, 36.53$ , all  $P<0.01$ ), which in the post-treatment group were, respectively, down-regulation and up-regulation in comparison with the control group, and there was significant difference ( $t=7.95, 12.67$ , all  $P<0.01$ ). The expression of serum beta 2-AR mRNA and NGF mRNA had a negative

\* 作者简介:王 萍(1976—),女,本科学历,主治医师,研究方向:哮喘的诊断与治疗, E-mail:1271939973@qq.com。

通讯作者:张 熊(1968—),男,本科学历,副主任检验师,研究方向:疾病的基因诊断, E-mail:418079040@qq.com。

correlation in the remodeling group ( $r = -0.697, P < 0.01$ ), which was associated obviously respectively with L, T and AI ( $r = 0.775, -0.780, 0.793$ , all  $P < 0.01$ ), ( $r = -0.750, 0.763, -0.779$ , all  $P < 0.01$ ). The expression of serum beta 2-AR mRNA and NGF mRNA had a negative correlation in the pre-treatment group ( $r = -0.703, P < 0.01$ ), which was associated obviously respectively with L, T and AI ( $r = 0.782, -0.797, 0.803$ , all  $P < 0.01$ ), ( $r = -0.772, 0.787, -0.809$ , all  $P < 0.01$ ). According to the statistical results of SPSS, ROC curve analysis showed that the expression levels of serum beta 2-AR mRNA and NGF mRNA in the remodeling group were  $0.767(95\% \text{ CI}: 0.658 \sim 0.876, P = 0.000)$ ;  $0.744(95\% \text{ CI}: 0.632 \sim 0.856, P = 0.000)$ . The sensitivity and specificity of beta 2-AR mRNA and NGF mRNA at the optimal critical value were 93.9% and 96.2%, 92.9% and 95.7%. **Conclusion** The expression of serum beta 2-AR mRNA and NGF mRNA can monitor treatment of airway remodeling on children bronchial asthma, and estimate disease development, effectively control the progress of airway inflammation in reversing asthma disease progression to provide the basis for early intervention of children with bronchial asthma.

**Keywords:** children asthma; airway remodeling; treatment; beta2-AR mRNA; NGF mRNA

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童期最常见的呼吸道慢性炎症性疾病。其由遗传和环境因素共同作用而致,并以气道高反应性为特征<sup>[1]</sup>。哮喘患者长期存在的慢性炎症以及支气管痉挛的反复发作,引起气道壁的损伤呈现不完全修复,最终导致气道重塑的发生。尽管哮喘的这些特性已被人们所认识,但是导致气道重塑的机制和药物治疗在减缓并阻止气道重塑的效果并不十分清楚。近年来的研究表明气道壁  $\beta_2$ -肾上腺素受体( $\beta_2$ -adenergic receptor,  $\beta_2$ -AR)的表达水平与哮喘气道重塑的发生有关<sup>[2]</sup>。组织神经生长因子(NGF)可能参与了哮喘气道重塑的病理过程<sup>[3]</sup>。本文采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 技术检测支气管哮喘患儿长期吸入小剂量布地奈德粉剂治疗前后血清  $\beta_2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 的表达,来发现这两种标志物在支气管哮喘气道重塑发生机制中作用,进而为哮喘的治疗和气道重塑的逆转提供理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2015 年 3 月~2017 年 3 月在本院儿科门诊就诊或住院的支气管哮喘儿童 33 例,其中男性 16 例,女性 17 例。年龄 4~12 岁,平均年龄  $8.7 \pm 1.2$  岁。经高分辨螺旋 CT 检查均存在气道重塑发生,所有患儿长期吸入小剂量布地奈德粉剂进行治疗。分为两组:治疗前组和治疗后组。支气管哮喘诊断符合 2008 年中华医学会呼吸病学分会哮喘组支气管哮喘防治指南的诊断标准<sup>[4]</sup>。其控制水平分级符合 2009 年版的全球哮喘防治会议(Global Initiative for Asthma, GINA)制定的标准<sup>[5]</sup>。各控制阶段治疗方案均按照 2009 版 GINA 制定标准。哮喘患儿入选标准:无心、肝、肾功能不全和精神异常;纳入前未使用  $\beta_2$  受体激动剂。选取同期住院的呼吸系统炎症患儿 29 例作为对照组,男性 15 人,女性 14 人,年龄 5~12 岁,平均年龄  $8.9 \pm 1.3$  岁。对照组入选标准:无哮喘家族史且既往无哮喘,无过敏性疾病,肺功能正常。

所有受试者均无自身免疫病史及恶性肿瘤病史。各组研究对象性别和年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经过本院伦理委员会批准,并得到所有研究对象的监护人的知情同意书。

**1.2 试剂和仪器** RNA 提取使用美国 Invitrogen 公司产品。PCR 试剂盒采用 TaqMall RNA Reverse Transcripts Kits 产品。lightCycler 荧光 PCR 仪采用德国 Roche 公司产品。高分辨 CT 采用飞利浦 Brilliance 64 通道螺旋 CT。

## 1.3 研究方法

**1.3.1 哮喘患者治疗方案:** 规律吸入布地奈德  $200 \mu\text{g}$ , 2 次/天,持续 12 个月。

**1.3.2 标本采集:** 所有研究对象禁食 12 h 采集静脉血。哮喘患儿于治疗前采集血液,再于治疗 12 个月后采集血液。血液以  $3\ 000 \text{ r/min}$  离心 10 min,取上清液,所得的血清标本分装于无 RNA 酶的冻存管中,  $-80^\circ\text{C}$  保存备用。

**1.3.3 气道重塑指标测定:** 所有受检测者行高分辨螺旋 CT 检查,评价哮喘气道重塑的发生。对照组患者于门诊或入院后行高分辨螺旋 CT 检查。哮喘患者于治疗前和治疗 12 个月后行高分辨螺旋 CT 检查。采用多排螺旋 CT 对患者肺部进行薄层扫描。患者取仰卧位,于深吸气后屏息进行扫描并进行气道三维重建。从肺尖到肺底以层厚  $1 \text{ mm}$ , 层距  $10 \text{ mm}$  扫描。扫描电压  $120 \text{ kV}$ , 矩阵  $512 \times 512$ , 窗宽  $1\ 500 \text{ HU}$ , 窗位  $-450 \text{ HU}$ 。采用估算法进行重建。分别由两位影像专业医师于气管隆突上  $1 \text{ cm}$ , 气管隆突下  $1 \text{ cm}$ , 右肺静脉下  $2.5, 3 \text{ cm}$  及右侧膈肌上五个部位选择能清晰显示的气道,测量其内径(L),外径(D),通过公式  $T = (D - L) / 2$  计算气道壁的厚度(T),测量气道腔面积(AI),气道总横截面积(AO),通过公式  $\text{WA}\% = (AO - AI) / AO$  计算气道壁面积占气道总横截面积百分比。图像采用 eFilmcare 软件进行分析,本文选取 L, T 和 AI 进行比较分析。

**1.3.4 研究方法:** 采用 RT-PCR 方法研究支气管

哮喘患儿血清中  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 在哮喘治疗中的表达状况。采用 Trizol 法提取血清中的总 RNA, 然后反转录成 cDNA, 按试剂盒操作说明进行。采用 Image J 软件(美国国家心理健康研究所)进行灰度分析。根据 TaqMall RNA Reverse Transcripts Kits 操作说明书进行 RT-PCR。采用  $\beta$ -actin 作为内对照, 用 pfimer5 软件设计引物,  $\beta 2$ -ARmRNA 引物序列为: 正义链: 5'-CCTCCTTCTTGCTATCCA-3', 反义链: 5'-TAGGTTTTCGAAGAAGACCG-3', 扩增产物长度 350 bp。NGFmRNA 的引物序列为: 正义链: 5'-AGCCCACTGGACTAACTTCAG-3', 反义链: 5'-GCCTGGGGTCCACAGTAATGTT-3', 产物长度 320 bp。 $\beta$ -actin 的引物序列为正义链: 5'-AGGCACTGGGGCTTCATCTGAC-3', 反义链: 5'-GCCTTCCATCCCTTTGCTTAG-3'; 产物长度 620 bp。PCR 反应体系如下: 10  $\mu$ l 2 $\times$  Taqman PCR 预混物, 1.33  $\mu$ l cDNA, 7.67  $\mu$ l 水; 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 变性 10 min, 60 $^{\circ}$ C 1 min, 50 个循环, 于 4 $^{\circ}$ C 结束反应。将扩增产物进行电泳, 在图像处理系统上分析、计算, 得出  $\beta 2$ -ARmRNA, NGFmRNA,  $\beta$ -actin 的光密度, 以  $\beta$ -actin 的光密度为参考物, 求出  $\beta 2$ -ARmRNA, NGFmRNA 光密度的变化值( $\Delta Ct$ ), 以  $2^{-\Delta Ct}$  得到  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 相对表达量。

1.4 统计学分析 采用 SPSS21.0 统计软件进行统计学分析, 计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间差异比较采用  $t$  检验。相关性分析用 Pearson 法。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 的临床意义。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组的气道重塑指标比较 见表 1。

表 1 各组的气道重塑指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别   | n  | L(mm)           | T(mm)           | AI(mm <sup>2</sup> ) |
|------|----|-----------------|-----------------|----------------------|
| 对照组  | 29 | 2.40 $\pm$ 0.53 | 1.03 $\pm$ 0.27 | 6.40 $\pm$ 1.33      |
| 治疗前组 | 33 | 2.02 $\pm$ 0.38 | 1.70 $\pm$ 0.20 | 4.67 $\pm$ 1.79      |
| 治疗后组 | 33 | 2.24 $\pm$ 0.26 | 1.35 $\pm$ 0.25 | 5.30 $\pm$ 1.46      |

与对照组比较, 治疗前组的 L 和 AI 显著降低, 而 T 显著增加, 差异有统计学意义( $t=7.79, 8.49, 7.33$ , 均  $P<0.01$ )。治疗后组的 L 和 AI 也显著降低, T 增加, 差异有统计学意义( $t=2.31, 2.53, 2.59$ , 均  $P<0.05$ )。与治疗前比较, 治疗后组的 L 和 AI 显著增加, T 显著降低, 差异有统计学意义( $t=2.20, 2.62, 2.35$ , 均  $P<0.05$ )。

2.2 各组血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 水平比较 见表 2。与对照组比较, 治疗前组和治疗后组的血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 水平分别下调和上调, 其差异均有统计学意义( $t=37.27, 36.53, P<0.01; t=15.69, 6.51, P<0.01$ )。与治疗前组比较, 治疗后组的血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 水平分别上调和下调, 其差异均有统计学意义( $t=7.95, 12.67, P<0.01$ )。

表 2 各组血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别   | n  | $\beta 2$ -ARmRNA | NGFmRNA         |
|------|----|-------------------|-----------------|
| 对照组  | 29 | 0.93 $\pm$ 0.19   | 0.20 $\pm$ 0.05 |
| 治疗前组 | 33 | 0.23 $\pm$ 0.06   | 0.87 $\pm$ 0.17 |
| 治疗后组 | 33 | 0.50 $\pm$ 0.12   | 0.46 $\pm$ 0.11 |

2.3 相关分析 治疗后组血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 水平呈现负相关性( $r=-0.697, P<0.01$ ), 该组两标志物分别与气道 L, T 及 AI 有明显相关性( $r=0.775, -0.780, 0.793, P<0.01; r=-0.750, 0.763, -0.779, P<0.01$ )。治疗前组血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 水平呈现负相关性( $r=-0.703, P<0.01$ ), 该组两标志物分别与气道 L, T 及 AI 有明显相关性( $r=0.782, -0.797, 0.803, P<0.01; r=-0.772, 0.787, -0.809, P<0.01$ )。

2.4 ROC 曲线分析 以治疗前组和治疗后组为因变量, 血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 表达量的 AUC 分别为 0.767(95%CI: 0.658~0.876,  $P=0.000$ ); 0.744(95%CI: 0.632~0.856,  $P=0.000$ )。根据 SPSS 统计结果计算出  $\beta 2$ -AR 和 NGF 在最佳临界值处诊断重塑的敏感度和特异度分别为 93.9%和 96.2%, 92.9%和 95.7%。以上提示血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 水平对评价支气管哮喘患儿气道重塑的缓解有诊断意义。血清  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 曲线见图 1。

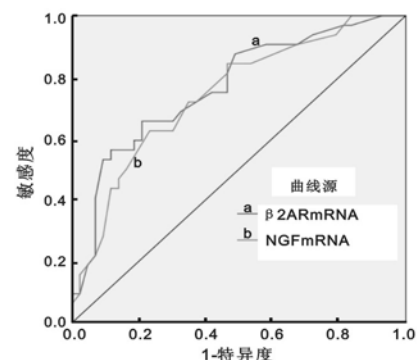


图 1 检测  $\beta 2$ -ARmRNA 和 NGFmRNA 在哮喘气道重塑中的 ROC 曲线

3 讨论 受体理论在哮喘的发病机制中扮演着重要角色。 $\beta$ -肾上腺素受体有两个亚型,即 $\beta$ 1-AR体和 $\beta$ 2-AR。 $\beta$ 2-AR主要分布于气道<sup>[6]</sup>,研究表明 $\beta$ 2-AR在人体肺组织呈现较高的表达,其在外周血淋巴细胞中与肺组织的浓度存在显著相关性。 $\beta$ 2-AR与 $\beta$ -肾上腺素结合后,激活腺苷环化酶,增加支气管平滑肌细胞内环磷腺苷的表达,后者的作用使气道平滑肌松弛,从而使支气管收缩效应得到快速的逆转<sup>[7]</sup>。John等<sup>[8]</sup>认为通过某些药物激活 $\beta$ 2-AR来扩张阻塞的气道可以缓解哮喘的发作。以上提示 $\beta$ 2-AR数量减少或功能低下,可能导致哮喘的发作。哮喘的反复发作,可能导致气道重塑的发生。哮喘气道重塑在病理上主要表现为气道壁增厚,网状基底膜增厚,气道平滑肌增殖,气道平滑肌炎症细胞浸润和支气管新生血管形成等<sup>[2]</sup>。气道壁厚度的增加,导致气道内径和气道腔面积等缩小。赵凤莲等<sup>[2]</sup>采用腹腔注射卵清蛋白溶液及雾化吸入卵清蛋白溶液建立小鼠哮喘气道重塑模型,同时给予 $\beta$ 2-受体激动剂(特布他林)。研究发现气道重塑模型组小鼠气道壁组织 $\beta$ 2-AR的表达与对照组比较明显减少,提示 $\beta$ 2-AR对气道平滑肌增殖呈现抑制作用,可能缓解哮喘气道壁的增厚,干预气道重塑的发生。本实验通过RT-PCR技术研究显示治疗后组患儿血清 $\beta$ 2-AR mRNA表达显著高于治疗前组( $P<0.01$ ),提示 $\beta$ 2-AR可能参与哮喘气道重塑的病理过程,可望成为重塑疗效评价的重要分子标记物。

NGF作为神经肽类的一员其对神经细胞的生长及分化起营养作用。有报道认为NGF的高表达可能与哮喘气道重塑的发生有关<sup>[3]</sup>。Yang等<sup>[9]</sup>的报道认为哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,其病理过程与气道重塑和气道高反应性相关联。他们的研究结果显示哮喘患者的血清和支气管肺泡灌洗液中存在高水平表达的NGF,提示神经生长因子加重过敏性炎症,气道高反应性及气道重塑。Leticia等<sup>[10]</sup>认为哮喘NGF的过表达兴奋小鼠副交感神经引起气管平滑肌收缩,导致哮喘的发生。另外的研究表明,过敏性疾病尤其是哮喘患儿体内NGF的水平明显高于正常人群,且患儿的病情严重程度与NGF升高的水平呈正比<sup>[11]</sup>。雷琳等<sup>[12]</sup>通过建立哮喘动物模型研究哮喘与NGF的关系。他们的研究显示哮喘模型组Wistar大鼠气道黏膜组织NGF mRNA的表达明显高于正常对照组,其进一步的研究认为NGF与气道基底膜厚度和呈正相关性。因此认为NGF可能与哮喘气道重塑的发生相关。本实验通过RT-PCR技术研究显示治疗后组患儿血清NGF mRNA表达显著低于治

疗前组( $P<0.01$ ),提示积极的治疗措施可能使哮喘患儿的气道重塑得到缓解,哮喘的症状和炎症反应可能发生改善。进一步认为NGF可能成为参与支气管哮喘重塑发生的重要标志物之一。

本实验通过Pearson法的研究显示 $\beta$ 2-AR mRNA和NGF mRNA在哮喘发生气道重塑的患儿血清中的表达具有相关性( $P<0.01$ ),高分辨CT的结果显示治疗后哮喘患者的气道内径增大,气道壁厚度减小,气道腔面积增大( $P<0.05$ )。进一步的研究显示两标志物表达量与患儿气道重塑指标L,T及AI有明显相关性( $P<0.01$ )。提示 $\beta$ 2-AR mRNA和NGF mRNA与气道重塑的发生密切相关。利用ROC曲线评价 $\beta$ 2-AR mRNA和NGF mRNA的结果显示,其在哮喘气道重塑的疗效评价中有临床意义( $P<0.01$ )。以上推测两标志物可能参与哮喘患儿气道重塑的病理过程,提示其在哮喘重塑的治疗过程中发挥积极的作用。综上所述,血清 $\beta$ 2-AR mRNA和NGF mRNA的检测可应用于哮喘患儿气道重塑的病程进展及疗效评价,并为哮喘患儿的早期干预治疗、有效控制气道炎症及防止气道重塑的发生提供依据。因此 $\beta$ 2-AR mRNA和NGF mRNA的检测可能为小儿哮喘的基因治疗提供新的思路和方向。

#### 参考文献:

- [1] 梁涛,张杨,许依婷,等.哮喘患者外周血单个核细胞TIM-3及Galectin-9的表达与临床意义[J].现代检验医学杂志,2016,31(1):52-54.  
Liang T, Zhang Y, Xu YT, et al. Expression of TIM-3 and Galectin-9 genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with asthma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(1): 52-54.
- [2] 赵凤莲,杨俊玲,张焕英.  $\beta$ 2-肾上腺素受体表达水平与支气管哮喘气道重塑的关系[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2012, 6(6): 383-387.  
Zhao FL, Yang JL, Zhang HY. Association between expression of beta 2-adrenaline receptor and bronchial airway remodeling in asthma[J]. Chinese Journal Asthma (Electronic Edition), 2012, 6(6): 383-387.
- [3] 余巍巍,王昌明. 神经生长因子与哮喘[J]. 中国老年学杂志, 2015(23): 6939-6941.  
Yu WW, Wang CM. Nerve growth factor and asthma[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015(23): 6939-6941.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 331-336.  
Asthma Association of Chinese Medical Association Respiratory Branch, Chinese Medical Association General Medical Branch. Chinese prevention and cure

- guidelines of bronchial asthma (basic version) [J]. Journal of Tuberculosis and Respiration, 2013, 36(5): 331-336.
- [5] 李卫卫, 李亚, 李建生. NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1/Smads 通路在慢性阻塞性肺疾病气道重塑中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(3): 213-217.  
Li WW, Li Y, Li JS. Research progress of NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathways in chronic obstructive pulmonary disease airway remodeling[J]. International Journal of Respiration, 2013, 33(3): 213-217.
- [6] 王顺培.  $\beta$ 2-受体激动剂在儿童支气管哮喘治疗中的合理应用[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(5): 848-850.  
Wang SP. The reasonable application on Beta 2-receptor agonist in treatment of bronchial asthma in children[J]. Journal of Practical Medicine, 2012, 28(5): 848-850.
- [7] 陈云峰, 朱述阳, 刘向群, 等. 瘦素对大鼠气道平滑肌  $\beta$ 2-肾上腺素能受体表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(9): 2509-2511.  
Chen YF, Zhu SY, Liu XQ, et al. Effects of leptin on beta 2-adrenergic receptor expression in the airway smooth muscle cells of rats[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(9): 2509-2511.
- [8] Knight JM, Mak G, Shaw J, et al. Long-acting beta agonists enhance allergic airway disease [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142212.
- [9] Yang YG, Tian WM, Zhang H, et al. Nerve growth factor exacerbates allergic lung inflammation and airway remodeling in a rat model of chronic asthma[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(5): 1251-1258.
- [10] Weigand LA, Kwong K, Myers AC. The effects of nerve growth factor on nicotinic synaptic transmission in mouse airway parasympathetic neurons[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(4): 443-449.
- [11] 李里力, 曹晓莉. 益生菌对支气管哮喘患儿血清神经生长因子及白细胞介素-33 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1): 126-128.  
Li LL, Cao XL. Effects of probiotics on bronchial asthma in children with NGF and IL-33[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2016, 36(1): 126-128.
- [12] 雷琳, 陈培芬, 李国保, 等. 糖皮质激素对哮喘气道重塑大鼠骨桥蛋白水平及骨桥蛋白 mRNA 表达的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(8): 54-58.  
Lei L, Chen PF, Li GB, et al. Impact of glucocorticoids on expressions of osteopontin and osteopontin mRNA of asthma rats with airway remodeling[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24(8): 54-58.
- 收稿日期: 2017-05-30 修回日期: 2017-07-06
- 
- (上接 68 页)
- erythematosus with cardiovascular disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(6): 52-54, 58.
- [2] 张玲英, 洪华, 叶长林, 等. 系统性红斑狼疮患者肿瘤坏死因子, 白介素 8 水平及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2005, 20(1): 67-68.  
Zhang LY, Hong H, Ye CL, et al. The level and significance of TNF- $\alpha$  and IL-8 in systemic lupus erythematosus patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2005, 20(1): 67-68.
- [3] Graham RR, Hom G, Ortmann W, et al. Review of recent genome-wide association scans in lupus[J]. J Intern Med, 2009, 265(6): 680-688.
- [4] He CF, Liu YS, Cheng YL, et al. TNIP1, SLC15A4, ETS1, RasGRP3 and IKZF1 are associated with clinical features of systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population[J]. Lupus, 2010, 19(10): 1181-1186.
- [5] Verstrepen L, Carpentier I, Verhelst K, et al. ABINs: A20 binding inhibitors of NF- $\kappa$ B and apoptosis signaling[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(2): 105-114.
- [6] Hochberg MC. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [7] Montgomery J, Wittwer CT, Palais R, et al. Simultaneous mutation scanning and genotyping by high-resolution DNA melting analysis[J]. Nat Protoc, 2007, 2(1): 59-66.
- [8] 覃彦平, 秦雪, 曹昭, 等. 广西肝癌人群 IL-23 Rrs11805303 位点单核苷酸多态性相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(1): 51-53.  
Qin YP, Qin X, Cao Z, et al. Correlation of polymorphism of IL-23R gene rs11805303 loci with susceptibility to hepatocellular carcinoma in Guangxi [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(1): 51-53.
- [9] Gateva V, Sandling JK, Hom G, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL-10 as risk loci for systemic lupus erythematosus[J]. Nat Genet, 2009, 41(11): 1228-1233.
- [10] Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, et al. Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(5): R174.
- 收稿日期: 2017-03-16 修回日期: 2017-07-24