

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201201.0937.002.html\(2020-12-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201201.0937.002.html(2020-12-01))

ERS 信号通路在哮喘小鼠气道黏液高分泌及气道重塑中的作用研究^{*}

陈家亮¹,周向东^{2△},陈小妹³,李 琪¹,刘 锋¹

(1.海南医学院第一附属医院呼吸内科,海口 570102;2.急救与创伤研究教育部重点实验室,海口 571199;
3.海南医学院第一附属医院全科医学科,海口 570102)

[摘要] **目的** 探讨内质网应激(ERS)信号通路在哮喘小鼠气道黏液高分泌及气道重塑中的作用。**方法** 选择无特定病原体(SPF)级雌性 C57BL/6 小鼠 24 只,实验分为对照组、模型组、ERS 抑制剂组,每组 8 只。除对照组外,其余两组卵清蛋白(OVA)+氢氧化铝制备哮喘模型,从第 21 天起 ERS 抑制剂组每次激发前 30 min 灌胃 0.35 mg/g 4-苯基丁酸(4-PBA),对照组和模型组灌胃等体积生理盐水。对肺泡灌洗液(BALF)中细胞计数;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 BALF 中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;苏木精-伊红(HE)染色检测肺组织形态情况;马松染色检测肺组织胶原沉积情况;过碘酸雪夫(PAS)染色检测肺组织杯状上皮细胞增生情况;Western blot 检测肺组织中肌醇需求酶 1 α (IRE1 α)、活化转录因子 6(ATF6)、ERS 相关基因 C/EBP 同源蛋白(CHOP)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)表达情况。**结果** 相较于对照组,模型组肺血管周围聚集大量炎症细胞、肺泡间隔增厚、结构破坏、平滑肌增厚,胶原纤维沉积明显增加,杯状细胞数量明显增多;ERS 抑制剂组相较于模型组炎症细胞数量减少、肺泡间隔有所增加,但结构破坏仍严重,胶原纤维沉积、杯状细胞数量均降低。与对照组比较,模型组 BALF 中细胞总数、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞数量,IL-6、TNF- α 水平,肺组织中 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78 水平均升高($P<0.05$);与模型组比较,ERS 抑制剂组 BALF 中细胞总数、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞数量,IL-6、TNF- α 水平,肺组织中 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78 水平均降低($P<0.05$)。**结论** 抑制 ERS 信号通路可以抑制炎症反应和气道重塑,缓解气道黏液高分泌情况,实现对哮喘小鼠的保护。

[关键词] 内质网应激信号通路;哮喘;小鼠;气道黏液高分泌;气道重塑
[中图法分类号] R256.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1633-05

Role of ERS signaling pathway in airway mucus hypersecretion and airway remodeling of asthmatic mice^{*}

CHEN Jialiang¹,ZHOU Xiangdong^{2△},CHEN Xiaomei³,LI Qi¹,LIU Feng¹

(1. Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China; 2. Key Laboratory of Emergency and Trauma, Ministry of Education, Haikou, Hainan 571199, China; 3. Department of General Medicine, First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of endoplasmic reticulum stress (ERS) signaling pathway in airway mucus hypersecretion and airway remodeling of asthmatic mice. **Methods** Twenty-four specific pathogen-free (SPF) grade female C57BL/6 mice were selected and divided into the control group, model group and ERS inhibitor group, 8 cases in each group. Except for the control group, the asthma model was prepared by ovalbumin (OVA) and aluminum hydroxide in the other two groups, then from 21 d, the ERS inhibitor group was given 0.35 mg/g of 4-phenylbutyric acid (4-PBA) by gavage at 30 min before each stimulation, and the control group and the model group were given the same volume of normal saline by gavage. The cells in bronchial alveolar lavage fluid (BALF) were counted; the levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in BALF were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the morphology of lung tissues was detected by hematoxylin eosin (HE) staining; the collagen deposition in lung

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81811530063);海南医学院第一附属医院青年培育基金项目(HYFYYP201808)。 作者简介:陈家亮(1987—),副主任医师,本科,从事呼吸内科疾病临床和基础研究。 [△] 通信作者, E-mail: zxd999@263.net。

tissues was detected by Masson staining; the proliferation of goblet epithelial cells was detected by Periodic Acid-Schiff (PAS) staining; in addition, the protein expressions of inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α), activating transcription factor 6 (ATF6), endoplasmic reticulum stress-related gene C/EBP homologous protein (CHOP) and glucose-regulated protein 78 (GRP78) in lung tissues were detected by Western blot. **Results** In the model group, a large number of inflammatory cells gathered around the pulmonary vessels, the alveolar septum was thickened, the structure was destroyed, and smooth muscle was thickened, the collagen deposition was increased significantly, and the number of goblet cells was increased significantly; compared with those in the model group, the number of inflammatory cells in the ERS inhibitor group was decreased, the alveolar septum was widened, but the structural damage was still serious, the collagen fiber deposition and the number of goblet cells were decreased. Compared with those in the control group, the total number of cells, numbers of eosinophils, neutrophils, lymphocytes and macrophages, and the levels of IL-6 and TNF- α in BALF, protein levels of IRE1 α , ATF6, CHOP and GRP78 in lung tissues in the model group were increased ($P < 0.05$); compared with those in the model group, the total number of cells, numbers of eosinophils, neutrophils, lymphocytes and macrophages, and the levels of IL-6 and TNF- α in BALF, the protein levels of IRE1 α , ATF6, CHOP and GRP78 in lung tissues of the ERS inhibitor group were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Inhibiting ERS signaling pathway can inhibit the inflammatory response and airway remodeling, relieve airway mucus hypersecretion, and realize the protection on asthma mice.

[Key words] endoplasmic reticulum stress signaling pathway; asthma; mice; airway mucus hypersecretion; airway remodeling

哮喘属异质性疾病, 每年有 25 万人因哮喘而死, 且中国哮喘患者约 3 000 万人, 已成为影响公共健康隐患^[1]。哮喘由多因素引起, 且由多种细胞和细胞组分参与, 常伴随炎症反应、气道高反应性、气道重塑, 导致上皮细胞黏液化、杯状细胞增生等症状, 从而造成气流不畅、气道阻力过大, 影响肺正常生理功能^[2-4]。内质网在蛋白翻译、修饰、正确折叠等过程中均发挥重要作用, 当机体处于应激状态时, 内质网中蛋白异常激活状态, 在哮喘中内质网应激(ERS)影响气道重塑^[5]、气道黏液高分泌^[6], 推测抑制 ERS 可缓解哮喘。本研究采用卵清清蛋白(OVA)+氢氧化铝制备哮喘模型, 探究哮喘模型中 ERS 抑制剂 4-苯基丁酸(4-PBA)处理对哮喘的影响, 并探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选择无特定病原体(SPF)级雌性 C57BL/6 小鼠 24 只, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。8 周龄、体重 20~22 g, 均在海南医学院第一附属医院动物饲养中心(12 h/12 h)光照/黑暗、温度(25 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度(50 $\pm$ 5)%环境中常规饲养。本实验经海南医学院第一附属医院动物伦理委员会审核并批准(伦理批准文号: 2018LL0129)。

1.1.2 药品、试剂及仪器

OVA、4-PBA 购自美国 Sigma 公司(CAS 号: 9006-59-1、E7144); 苏木精-伊红(HE)染色试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司(货号: C0105); 马松(Masson)染色试剂盒、过碘酸雪夫(PAS)染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司(货号: G1340、G1285); 小鼠白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α

(TNF- α)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒, 一抗兔抗肌醇需求酶 1 α (IRE1 α)、活化转录因子 6(ATF6)、ERS 相关基因 C/EBP 同源蛋白(CHOP)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)购自英国 Abcam 公司(货号: ab203360、ab208348、ab48187、ab37149、ab11419、ab108615)。蛋白凝胶成像系统购自美国 Protein-Simple 公司(型号: FluorChem)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及模型制备

实验分为对照组、模型组、ERS 抑制剂组, 每组 8 只。除对照组外, 其余各组在第 1、7、14 天腹腔注射 200 μL OVA 20 μg 和氢氧化铝 2 mg 的混合液致敏, 对照组在同一天腹腔注射 200 μL 生理盐水。自第 21 天起, 腹腔注射 1%戊巴比妥钠麻醉小鼠, OVA 40 μg 滴鼻激发哮喘发作, 连续 6 周, 每周 3 次, 对照组则在相同时间生理盐水滴鼻。从第 21 天起 ERS 抑制剂组每次激发前 30 min 灌胃 0.35 mg/g 4-PBA, 对照组和模型组灌胃等体积生理盐水。

1.2.2 样本收集

最后 1 次激发 24 h 后, 立即处死小鼠, 22G 留置针气管插管并固定, 结扎右侧主支气管, 行左侧肺支气管肺泡灌洗 0.8 mL PBS 灌洗肺 3 次, 收集支气管肺泡灌洗液(BALF), 左肺迅速置于 4%多聚甲醛中固定, 右肺置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱待检。

1.2.3 BALF 细胞计数

1 500 r/min、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 BALF 10 min, 取出上清液, 1 mL PBS 重悬细胞, 涂片后光学显微镜下进行细胞总数计数, 并计数 200 个左右白细胞中嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞个数。

1.2.4 ELISA 检测 BALF 中 IL-6、TNF- α 水平

严格按照小鼠 IL-6、TNF- α ELISA 试剂盒说明检测 BALF 中 IL-6、TNF- α 水平。

1.2.5 HE 染色检测肺组织形态情况

4%多聚甲醛固定、石蜡包埋组织,肺门水平横切制切片(厚度 5 μ m)。每组取部分切片,经常规脱蜡、梯度乙醇脱水、HE 染色,经二甲苯透明、自然干燥后中性树胶封片。显微镜下观察病理变化。

1.2.6 Masson 染色检测肺组织胶原沉积情况

每组取部分切片,脱蜡至水,经 Masson 复合染液染色、0.2%醋酸清洗,5%钨钼酸染色、0.2%醋酸清洗,苯胺蓝染色、0.2%醋酸水洗,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。显微镜下观察胶原沉积变化。

1.2.7 PAS 染色检测肺组织杯状上皮细胞增生情况

每组取部分切片,脱蜡至水,经 3%醋酸洗、阿利新蓝染、蒸馏水去浮、0.5%过碘酸染、蒸馏水去浮,70%乙醇清洗,Schiff 染色,苏木素染核,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。显微镜下观察肺组织杯状上皮细胞增生情况。

1.2.8 Western blot 检测肺组织中 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78 表达情况

−80 $^{\circ}$ C 取部分肺组织,蛋白裂解液裂解提取肺组

织总蛋白,凝胶电泳分离蛋白、PVDF 转膜、5%脱脂奶粉室温封闭,加入对应一抗 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78、GAPDH,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;加入二抗室温孵育 1 h。蛋白凝胶成像系统拍照和定量分析。目的蛋白相对表达水平=目的蛋白灰度值/GAPDH 灰度值。

1.3 统计学处理

数据采用 GraphPad Prism8.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,多组比较行单因素方差分析,进一步两两比较行 SNK- q 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组小鼠 BALF 中细胞计数情况

与对照组比较,模型组小鼠 BALF 中细胞总数、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞数量升高($P<0.05$);与模型组比较,ERS 抑制剂组小鼠 BALF 中细胞总数、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞数量降低($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组小鼠 BALF 中 IL-6、TNF- α 表达情况

与对照组比较,模型组小鼠 BALF 中 IL-6、TNF- α 水平升高($P<0.05$);与模型组比较,ERS 抑制剂组小鼠 BALF 中 IL-6、TNF- α 水平降低($P<0.05$),见表 2。

表 1 3 组小鼠 BALF 中细胞计数比较($\bar{x}\pm s,n=8,\times 10^4/\text{mL}$)

项目	对照组	模型组	ERS 抑制剂组	<i>F</i>	<i>P</i>
细胞总数	5.76 $\pm$ 0.86	19.58 $\pm$ 1.89 ^a	9.18 $\pm$ 1.26 ^b	210.77	<0.01
嗜酸粒细胞	0.02 $\pm$ 0.01	2.38 $\pm$ 0.26 ^a	1.05 $\pm$ 0.14 ^b	384.85	<0.01
中性粒细胞	0.35 $\pm$ 0.04	2.72 $\pm$ 0.28 ^a	0.95 $\pm$ 0.11 ^b	395.65	<0.01
淋巴细胞	0.22 $\pm$ 0.04	5.75 $\pm$ 0.59 ^a	2.14 $\pm$ 0.34 ^b	406.61	<0.01
巨噬细胞	5.45 $\pm$ 0.47	12.05 $\pm$ 1.41 ^a	8.92 $\pm$ 0.88 ^b	87.68	<0.01

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

表 2 3 组小鼠 BALF 中 IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s,n=8$)

项目	对照组	模型组	ERS 抑制剂组	<i>F</i>	<i>P</i>
IL-6(ng/mL)	6.15 $\pm$ 0.86	24.15 $\pm$ 3.51 ^a	12.43 $\pm$ 2.04 ^b	116.32	<0.01
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	195.15 $\pm$ 14.19	342.16 $\pm$ 42.96 ^a	241.44 $\pm$ 25.96 ^b	49.84	<0.01

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

2.3 3 组小鼠肺组织形态、胶原沉积及杯状上皮细胞增生情况比较

对照组小鼠气道及肺血管正常、胶原沉积较少,几乎看不到杯状上皮细胞增生;模型组小鼠肺血管周围聚集大量炎症细胞、肺泡间隔增厚、结构破坏、平滑肌增厚,胶原纤维沉积明显增加,杯状细胞数量明显增多;与模型组比较,ERS 抑制剂组小鼠肺血管周围炎症细胞数量减少、肺泡间隔有所增加,但结构破坏

仍严重,胶原纤维沉积、杯状细胞数量均降低,见图 1。

2.4 3 组小鼠肺组织中相关蛋白表达水平比较

与对照组比较,模型组小鼠肺组织中 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78 表达水平升高($P<0.05$);与模型组比较,ERS 抑制剂组小鼠肺组织中 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78 表达水平降低($P<0.05$),见表 3、图 2。

表 3 3 组小鼠肺组织中 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78 表达水平比较($\bar{x}\pm s,n=8$)

项目	对照组	模型组	ERS 抑制剂组	<i>F</i>	<i>P</i>
IRE1 α	0.12 $\pm$ 0.02	0.95 $\pm$ 0.11 ^a	0.21 $\pm$ 0.04 ^b	353.08	<0.01
ATF6	0.23 $\pm$ 0.04	1.05 $\pm$ 0.14 ^a	0.42 $\pm$ 0.05 ^b	186.57	<0.01
CHOP	0.05 $\pm$ 0.01	1.12 $\pm$ 0.23 ^a	0.15 $\pm$ 0.03 ^b	155.53	<0.01
GRP78	0.12 $\pm$ 0.02	0.89 $\pm$ 0.09 ^a	0.32 $\pm$ 0.04 ^b	379.33	<0.01

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

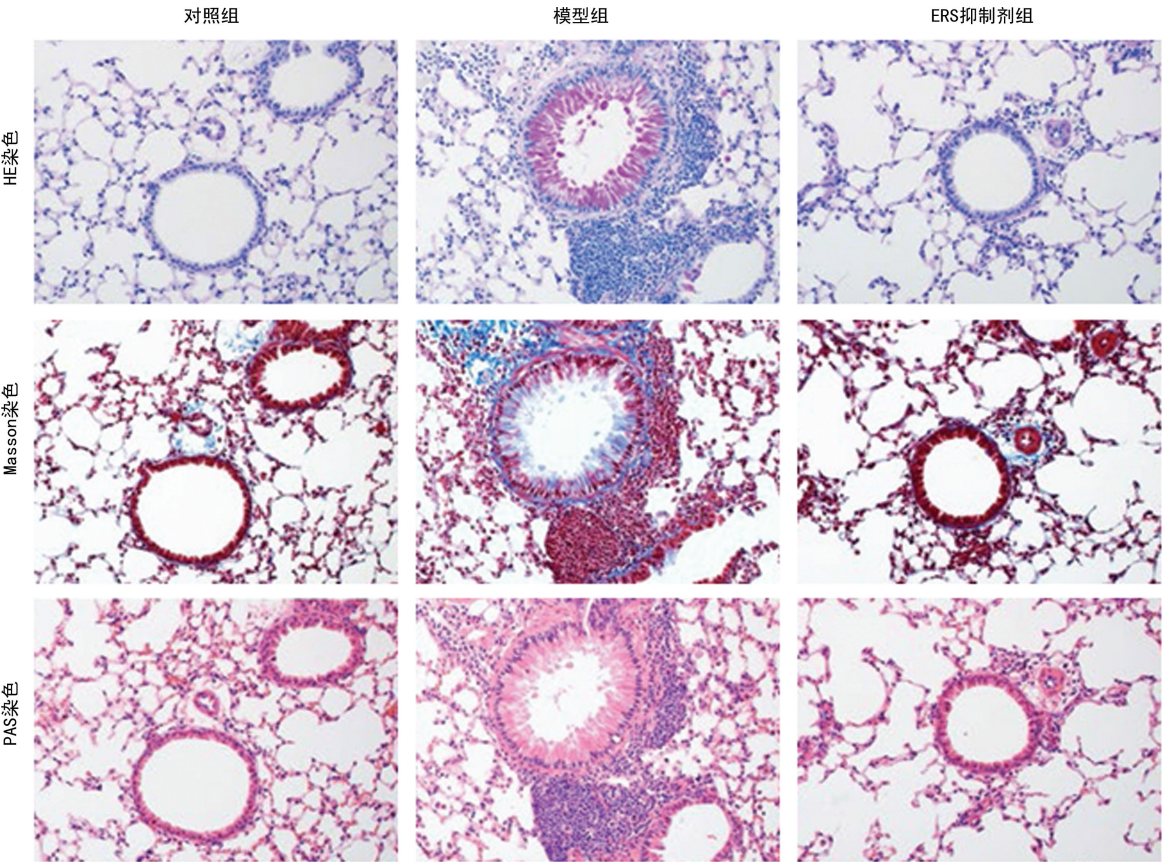


图 1 3 组小鼠肺组织气道重塑、胶原沉积、杯状上皮细胞增生情况(×200)

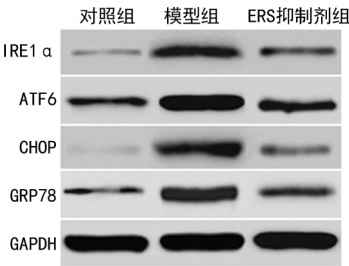


图 2 3 组小鼠肺组织中相关蛋白表达水平

3 讨 论

气道黏液高分泌导致气道腺体和杯状细胞产生过量的黏液,黏液量过多长期聚集可阻塞气道,导致气流受限,引起通气功能障碍;黏液量过多影响纤毛清除和局部防御功能,若异物或病原菌滞留在肺和气管内,会增加呼吸道感染风险^[7]。在本研究中哮喘模型小鼠肺组织中出现炎症反应、平滑肌细胞增厚、胶原沉积等现象,气道重塑是气道炎症、组织损伤等病理变化后出现的不正常修复,促使气道壁结构变化,包括气道上皮细胞损伤脱落、黏膜下层杯状细胞化生、平滑肌细胞增生和肥大、气道壁增厚等病理变化^[8]。哮喘小鼠肺组织可能会增加气道重塑的风险;肺组织分泌更多的杯状细胞,而杯状细胞分泌黏液影响气道功能;BALF 中细胞总数、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞数量均升高,哮喘小鼠出现病理损伤,涉及多种细胞参与,通过细胞水平参与气道黏液高分泌、气道重塑等生理病理过程^[9],哮喘小

鼠病理性损伤,细胞均出现差异,加重疾病进程。

哮喘模型小鼠 BALF 中 IL-6、TNF- α 水平升高,而 IL-6、TNF- α 均是由单核细胞分泌的促炎因子,在气道炎症中参与炎性反应,促进炎症细胞的合成和炎症介质的释放^[10]。IL-6 分泌升高可促进嗜酸粒细胞的分泌,增加炎症反应和浆细胞释放免疫球蛋白,而免疫球蛋白可促进组胺、白三烯、血小板活化因子、前列腺素等过敏介质的释放,引起支气管痉挛,造成血管通透性和黏液分泌增加,造成黏膜水肿、增加气道重塑可能性,加重哮喘^[11]。TNF- α 调控细胞因子、黏液分子和黏液素等的分泌和表达,发挥促炎因子作用^[12]。提示哮喘小鼠炎症因子分泌升高促进炎症反应,进而促进嗜酸性粒细胞、黏液分子、黏液素等的分泌,并促进过敏介质的释放,诱导气管痉挛,增加血管通透性促进气管重塑,增加黏液分泌导致气道黏液高分泌,诱导气流受阻同时增加呼吸道感染疾病风险。

哮喘模型小鼠肺组织中 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78 表达水平升高,ERS 在生理病理情况下出现,会引起未折叠蛋白反应^[13],未折叠蛋白反应可参与跨膜蛋白 IRE1 α 、ATF6、内质网激酶 3 条信号通路。正常状态下,这 3 条信号通路相关蛋白与 CHOP、GRP78 结合处于非激活状态^[14];在病理状态下,ERS 可促进 CHOP 表达升高进而引起细胞代谢紊乱,导致细胞凋亡^[15]。激活 CHOP、GRP78 可促进细胞外基质中胶原组织沉积进而基膜增厚,促进细胞代偿性恢复正常功能,加速气道重塑和气道狭窄^[16-17]。上述

研究提示,哮喘小鼠病理状态下 IRE1 α 、ATF6、CHOP、GRP78 处于激活状态,肺组织中 ERS 严重,此时未折叠蛋白参与跨膜蛋白信号通路反应,激活 CHOP、GRP78 蛋白表达,促进细胞外基质中胶原组织的大量沉积和基膜增厚,促进气道重塑,加速疾病严重。本研究结果显示,与模型组比较,ERS 抑制剂组小鼠 BALF 中 IL-6、TNF- α 水平降低,可减轻细胞分泌过多的嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞,抑制细胞外基质中胶原组织沉积和基膜增厚现象,实现对疾病的保护。在哮喘中抑制 ERS 对于缓解疾病具有重要意义。

综上所述,抑制 ERS 可降低气道黏液高分泌和气道重塑,实现对哮喘的保护。本文首次验证抑制 ERS 可保护哮喘,可为临床上哮喘的靶向治疗提供参考依据。但影响哮喘机制较复杂,进一步发现影响疾病因素对于缓解疾病意义重大,亦是本研究进一步研究重点。

参考文献

- [1] XIN L, WANG J, CHEN W, et al. Inhibition of airway remodeling and inflammation by isoforsolin in PDGF-induced rat ASMCs and OVA-induced rat asthma model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95(12): 275-286.
- [2] 段亚辉, 秦雪梅, 李震宇. 中药干预哮喘的作用机制及调控信号通路研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(15): 3700-3706.
- [3] KAWAYAMA T, KINOSHITA T, MATSUNAGA K, et al. Role of regulatory T cells in airway inflammation in asthma[J]. *Kurume Med J*, 2018, 64(3): 45-55.
- [4] YOSRI H, SAID E, ELKASHEF W F, et al. Modulatory role of gabapentin against ovalbumin-induced asthma, bronchial and airway inflammation in mice[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 64(12): 18-25.
- [5] 王重阳, 延光海, 姜京植, 等. 谷氨酰胺对内质网应激介导的哮喘小鼠气道重塑模型的干预作用[J]. *延边大学医学学报*, 2019, 42(2): 91-94.
- [6] 王丽娇, 李国平, 戴曦, 等. 慢性应激所致焦虑/抑郁状态对哮喘小鼠气道炎症反应的影响[J]. *重庆医学*, 2019, 48(4): 547-553.
- [7] 张海邻, 吕芳芳. 儿童气道黏液高分泌疾病[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(3): 184-188.
- [8] 魏盼, 李恋曲, 吴鹏, 等. 上皮间质转化与哮喘气道重塑的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(5): 600-603.
- [9] NIU C, WANG T, ZOU W J, et al. Enhanced pause correlates with airway neutrophils and airway-epithelial injury in asthmatic mice treated with dexamethasone[J]. *J Asthma*, 2019, 56(1): 11-20.
- [10] ZHU S Y, WANG H J, ZHANG J, et al. Anti-asthmatic activity of quercetin glycosides in neonatal asthmatic rats[J]. *3 Biotech*, 2019, 9(5): 189-203.
- [11] 王基云, 王丹, 姜玥, 等. 宁夏沙枣花乙醇提取物对哮喘模型小鼠气道炎症的实验研究[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1): 99-103.
- [12] 余洁, 彭哲, 谢婷, 等. 木犀草素对哮喘患儿外周血单核细胞 TNF- α 和 IL-6 分泌的影响及机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(13): 1580-1583, 1589.
- [13] CHEN G, RIBEIRO C M P, SUN L, et al. XBP1S regulates MUC5B in a promoter variant-dependent pathway in IPF airway epithelia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(2): 220-234.
- [14] 范丽丽, 陈雄, 邹忠兰, 等. 亚砷酸钠对人肝星状细胞活化及细胞外基质分泌的影响[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(10): 983-987.
- [15] 袁星星, 田春燕, 师留杰, 等. 哮喘颗粒对哮喘小鼠肺泡灌洗液中外泌体的分泌及 miR-23b 介导的气道平滑肌细胞增殖的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2007-2011.
- [16] LEBEAU P, PLATKO K, AL-HASHIMI A A, et al. Loss-of-function PCSK9 mutants evade the unfolded protein response sensor, GRP78, and fail to induce endoplasmic reticulum stress when retained[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(19): 7329-7343.
- [17] WANG X, YANG X Q, LI Y, et al. Lyn kinase represses mucus hypersecretion by regulating IL-13-induced endoplasmic reticulum stress in asthma[J]. *EBioMedicine*, 2017, 15(2): 137-149.

(收稿日期: 2020-07-06 修回日期: 2020-11-29)