

【基础研究】

通信作者:王小稳(1967-),女,河南洛阳人,学士,主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究;E-mail: wangxiaowen0818@163.com。

group and sivelestat group, with 24 rats in each group. The rats in normal group were fed with conventional diet, the rats in the obese group, obese asthma group and sivelestat group were given 60% fat-energy feed for 16 weeks to establish the obese model. From the 9th week, the rats in the obese asthma group and sivelestat group were sensitized and challenged with ovalbumin (OVA) to establish the asthma model. From the 14th week, the rats in the sivelestat group were injected with sivelestat via caudal vein at a dose of 5 mg · kg⁻¹, twice a day for 3 weeks; while the rats in the obese group and the obese asthma group were injected with the same amount of physiological saline in the same way. After intervention, the rats in each group were injected with different dose of acetylcholine to detect airway resistance. The pathological changes of lung tissue of rats in each group were observed by hematoxylin-eosin staining, and the circumference of bronchial basement membrane, the thickness of bronchial wall, smooth muscle were calculated by Image-Pro Plus 6.0 image analysis software. The levels of interleukin (IL)-4, IL-5, IL-8 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in alveolar lavage fluid of rats in each group were detected by enzymelinked immunosorbent assay. **Results** The body weights of rats in obese group, obese asthma group and sivelestat group were higher than those in the normal group at the eighth weekend and before execution ($P < 0.05$); there was no significant difference in the body weight of rats among the obese group, obese asthma group and sivelestat group ($P > 0.05$). There was no significant difference in the airway resistance of rats among the four groups before administration ($P > 0.05$); there was no significant difference in the airway resistance of rats between the normal group and the obese group at different doses of acetylcholine ($P > 0.05$); Compared with the normal group and the obese group, the airway resistance of rats in the obese asthma group and the sivelestat group were increased at each dose of acetylcholine ($P < 0.05$); compared with the obese asthma group, the airway resistance of rats in the sivelestat group were decreased at each dose of acetylcholine ($P < 0.05$). There was no significant difference in airway resistance of rats before administration and after injecting of 0.025 mg · kg⁻¹ acetylcholine in the normal group and the obese group ($P > 0.05$); the airway resistance of rats after injecting of 0.050, 0.100 and 0.200 mg · kg⁻¹ acetylcholine was higher than that before administration in the normal group and the obese group ($P < 0.05$); the airway resistance of rats after injecting of each dose of acetylcholine was higher than that before administration in the obese asthma group and the sivelestat sodium group ($P < 0.05$). The lung tissue structure of rats in the normal group and the obese group was regular, and no inflammatory changes were observed. The bronchial wall of rats in obese asthma group was thickened, mucosa was destroyed and proliferated, the basement membrane was thickened, smooth muscle cells were increased, alveolar septum was thickened, inflammatory cells infiltrated and mucus secretion was increased. The infiltration of inflammatory cells in alveoli and peribronchial tissue was less than that in the obese asthma group, and the thickness of alveolar septum was less. There was no significant difference in the perimeter of bronchial basement membrane of rats among the four groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the thickness of bronchial wall and smooth muscle of rats between the normal group and the obese group ($P > 0.05$); the bronchial wall thickness and smooth muscle thickness of rats in the obese asthma group and the sivelestat group were significantly larger than those in the normal group and the obese group ($P < 0.05$); the bronchial wall thickness and smooth muscle thickness of rats in the sivelestat group were significantly smaller than those in the obese asthma group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of IL-4, IL-5, IL-8 and TNF- α in the alveolar lavage fluid of rats between the normal group and the obese group ($P > 0.05$); the levels of IL-4, IL-5, IL-8 and TNF- α in the alveolar lavage fluid of rats in the obese asthma group and the sivelestat group were significantly higher than those in the normal group and the obese group ($P < 0.05$); the levels of IL-4, IL-5, IL-8 and TNF- α in the alveolar lavage fluid of rats in the sivelestat group were significantly lower than those in the obese asthma group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sivelestat can alleviate airway resistance and bronchial remodeling in obese asthma rats, and its mechanism might be related to the inhibition of airway inflammation.

Key words: sivelestat; obesity; asthma; airway inflammation; rat

近年来,随着人们生活水平的提高,肥胖人数日益增多^[1]。有研究指出,肥胖人群更易罹患哮喘,肥胖是哮喘发病的独立风险因素^[2],且肥胖哮喘患者常规治疗效果不佳。因此,如何提高肥胖哮喘患者的治疗效果已成为临床研究重点。研究表明,肥胖者体内脂肪增加会导致全身性炎症反应,并导致诸多促炎细胞因子和抗炎性细胞因子的释放,是哮喘发展的主要危险因素^[3-4]。SZCZEPANKIEWICZ等^[5]研究显示,肥胖哮喘大鼠呼吸道炎症反应更加剧烈,中性粒细胞显著增多。西维来司钠作为一种中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂,可竞争性抑制中性

粒细胞弹性蛋白酶释放,抑制中性粒细胞活化及浸润,减少自由基产生、释放,从而在局部组织中发挥抗炎、抗氧化作用^[6]。有研究指出,西维来司钠可通过减少中性粒细胞在肺内集聚而减轻急性胰腺炎肺损伤^[7]。本研究通过构建肥胖哮喘大鼠模型,观察西维来司钠对肥胖哮喘大鼠呼吸道炎症的影响,以期临床治疗肥胖哮喘提供基础实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 96只无特定病原级健康雄性Sprague Dawley大鼠购自河南省实验动物中心[合

格证号:SCXK(豫)2017-0001],3~4 周龄,体质量(60±5)g,饲养于标准实验室,温度(25±1)℃,相对湿度 60%~70%,12 h 交替照明,自由饮水和进食,适应性饲养 7 d。

1.2 主要试剂与仪器 西维来司钠购自美国 Sigma 公司,卵清蛋白(ovalbumin,OVA)购自上海恒远生物科技有限公司,氢氧化铝凝胶购自美国 Pierce 公司,60% 脂肪供能饲料购自上海帆泊生物技术有限公司,白细胞介素-4(interleukin-4,IL-4)和 IL-8 检测试剂盒购自上海谷研实业有限公司,IL-5 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)检测试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司;动物肺功能检测分析仪购自上海玉研科学仪器有限公司,光学显微镜购自日本 Olympus 公司,Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统购自美国 Media Cybernetics 公司。

1.3 肥胖哮喘大鼠模型建立 采用随机数字表法将大鼠分为正常组、肥胖组、肥胖哮喘组和西维来司钠组,每组 24 只。根据曾泽宇等^[8]中的方法制备肥胖哮喘大鼠模型。正常组大鼠给予常规饲料喂养,肥胖组、肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠给予 60% 脂肪供能饲料喂养,连续喂养 16 周,每周称体质量 1 次,以大鼠体质量超过正常组 20% 为肥胖建模成功。从第 9 周起的第 1、7、14 天时,肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠分别腹腔注射生理盐水致敏混悬液 0.5 mL(含 1 mg OVA 和 25 μg 氢氧化铝凝胶),正常组大鼠以同样的方法和剂量注射生理盐水。第 14 周时,肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠置于密闭透明容器中,雾化吸入 10 g·L⁻¹ 的 OVA 激发 30 min,每周 3 次,持续 3 周,以大鼠出现易惊、烦躁不安、呛咳、呼吸加快、口唇发绀、毛发倒伏、腹部痉挛、站立不稳等典型的哮喘发作症状为哮喘激发成功。肥胖组大鼠以同样的方法给予生理盐水雾化吸入。从第 14 周激发开始,西维来司钠组大鼠经尾静脉注射西维来司钠 5 mg·kg⁻¹,每日 2 次,连续 3 周,肥胖组和肥胖哮喘组大鼠以同样的方式给予等量生理盐水。实验过程中,各组大鼠均未出现死亡。

1.4 各组大鼠呼吸道反应性检测 建模后,各组随机取 12 只大鼠,腹腔注射 20 g·L⁻¹ 戊巴比妥钠麻醉,气管切开,插管,行机械通气,将大鼠放置于密闭的描记箱内,连接动物肺功能检测分析仪,待呼吸稳定后,经颈静脉注射生理盐水 0.5 mL,记录呼吸道阻力,随后依次注射 0.025、0.050、0.100、0.200 mg·kg⁻¹ 的乙酰胆碱,每次间隔 5 min,每次均在大鼠稳定后记录呼吸道阻力。

1.5 各组大鼠肺组织病理学观察 肺功能检测结束后,处死各组大鼠,取左肺上叶近肺门组织,生理

盐水冲洗,40 g·L⁻¹ 多聚甲醛固定,石蜡包埋,苏木精-伊红(hematoxylin eosin,HE)染色,镜下观察各组大鼠肺组织病理学变化。利用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件计算支气管基底膜周径、支气管壁厚度和平滑肌厚度。

1.6 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测各组大鼠肺泡灌洗液中炎症因子水平 将各组剩余的 12 只大鼠麻醉后处死,打开胸腔,充分暴露肺组织,气管插管,分离肺组织后将右侧肺门结扎,从气管插管处注入 1 mL 预冷生理盐水,缓慢冲洗约 30 s,回收肺泡灌洗液,反复进行 5 次,回收率>80%。将灌洗液于 4℃ 条件下 2 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,回收上清液并保存于-20℃ 冰箱中。采用 ELISA 法检测上清液中白细胞介素(interleukin,IL)-4、IL-5、IL-8 和 TNF-α 水平,所有操作在标准实验室严格按照试剂盒说明书完成。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,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,两两比较采用 LSD-*t* 检验,重复测量数据采用重复测量资料的方差分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组大鼠体质量变化 结果见表 1。4 组大鼠造模前体质量比较差异无统计学意义(*P*>0.05),肥胖组、肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠 8 周末和处死前体质量均高于正常组,差异有统计学意义(*P*<0.05),肥胖组、肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠 8 周末和处死前体质量比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 4 组大鼠体质量比较

Tab.1 Comparison of the body weight of rats among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	体质量/g		
		造模前	8 周末	处死前
正常组	24	61.85±6.72	266.95±14.09	270.97±13.86
肥胖组	24	60.04±3.55	347.70±20.43 ^a	394.42±22.55 ^a
肥胖哮喘组	24	60.86±4.69	350.91±21.40 ^a	402.72±23.01 ^a
西维来司钠组	24	57.65±6.28	349.37±19.93 ^a	390.15±20.55 ^a
<i>F</i>		1.299	55.408	113.909
<i>P</i>		0.287	0.000	0.000

注:与正常组比较^a*P*<0.05。

2.2 4 组大鼠呼吸道反应性比较 结果见表 2。注射乙酰胆碱前(给药前)4 组大鼠呼吸道阻力比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);正常组和肥胖组大鼠注射各剂量乙酰胆碱后呼吸道阻力比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠注射各剂量乙酰胆碱后呼吸道阻力均高于正常组

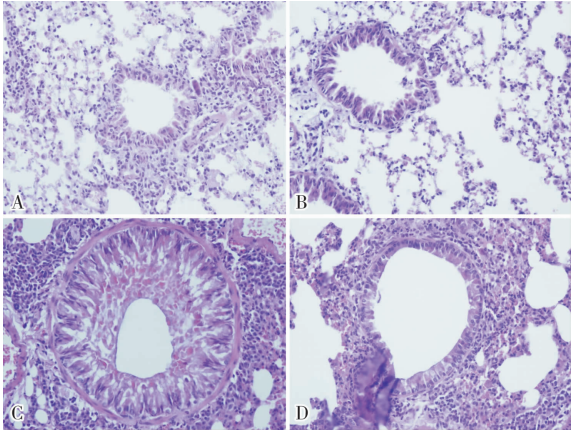
和肥胖组,差异有统计学意义($P < 0.05$);西维来司钠组大鼠注射各剂量乙酰胆碱后呼吸道阻力均低于肥胖哮喘组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常组和肥胖组大鼠注射 $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 乙酰胆碱后呼吸道阻力与给药前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);表 2 4 组大鼠注射不同剂量乙酰胆碱前后呼吸道阻力比较

Tab.2 Comparison of the airway resistance of rats among the four groups before and after injection with different doses of acetylcholine ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	呼吸道阻力/($\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)				
		给药前	$0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$0.050 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$0.100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$0.200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$
正常组	24	4.93 ± 0.96	4.87 ± 0.37	$7.33 \pm 0.42^{\text{d}}$	$11.02 \pm 1.97^{\text{d}}$	$11.29 \pm 1.35^{\text{d}}$
肥胖组	24	4.56 ± 0.47	4.97 ± 0.29	$7.67 \pm 0.67^{\text{d}}$	$10.52 \pm 1.11^{\text{d}}$	$12.12 \pm 1.17^{\text{d}}$
肥胖哮喘组	24	4.90 ± 0.79	$6.93 \pm 0.63^{\text{abd}}$	$10.65 \pm 0.84^{\text{abd}}$	$26.64 \pm 2.60^{\text{abd}}$	$37.74 \pm 3.33^{\text{abd}}$
西维来司钠组	24	5.08 ± 0.82	$5.92 \pm 0.36^{\text{abcd}}$	$8.81 \pm 0.59^{\text{abcd}}$	$18.78 \pm 2.05^{\text{abcd}}$	$25.08 \pm 1.83^{\text{abcd}}$

注:与正常组比较^a $P < 0.05$;与肥胖组比较^b $P < 0.05$;与肥胖哮喘组比较^c $P < 0.05$;与给药前比较^d $P < 0.05$ 。

2.3 4 组大鼠肺组织病理学变化 结果见图 1。正常组和肥胖组大鼠肺组织结构规则,支气管管腔规则、无扩张,黏膜及肌层结构正常,未见炎性改变;肥胖哮喘组大鼠支气管管壁增厚,黏膜破坏、增生,基底膜增厚,平滑肌细胞增多,肺泡间隔增厚,出现炎症细胞浸润,黏液分泌增多;西维来司钠组大鼠肺组织中肺泡及支气管周围炎症细胞浸润较肥胖哮喘组减轻,肺泡间隔厚度变小。



A: 正常组;B: 肥胖组;C: 肥胖哮喘组;D: 西维来司钠组。
图 1 4 组大鼠肺组织病理学变化(HE 染色, ×100)
Fig.1 Histopathological changes of lung tissue of rats in the four groups(HE staining, ×100)

2.4 4 组大鼠呼吸道形态学变化 结果见表 3。4 组大鼠支气管基底膜周径比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。正常组与肥胖组大鼠支气管壁厚度、

表 4 4 组大鼠肺泡灌洗液中炎症因子水平比较

Tab.4 Comparison of the levels of inflammatory factors in alveolar lavage fluid of rats among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-4/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-5/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-8/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
正常组	12	9.69 ± 3.63	21.25 ± 4.05	76.47 ± 26.72	39.30 ± 6.23
肥胖组	12	10.89 ± 1.68	22.15 ± 3.87	77.99 ± 21.11	40.15 ± 6.15
肥胖哮喘组	12	$39.29 \pm 3.26^{\text{ab}}$	$43.58 \pm 5.05^{\text{ab}}$	$148.73 \pm 17.42^{\text{ab}}$	$98.28 \pm 12.52^{\text{ab}}$
西维来司钠组	12	$21.68 \pm 3.70^{\text{abc}}$	$31.85 \pm 4.74^{\text{abc}}$	$112.06 \pm 18.45^{\text{abc}}$	$69.11 \pm 9.25^{\text{abc}}$
F		111.971	16.142	15.524	59.568
P		>0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常组比较^a $P < 0.05$;与肥胖组比较^b $P < 0.05$;与肥胖哮喘组比较^c $P < 0.05$ 。

正常组和肥胖组大鼠注射 0.050 、 0.100 和 $0.200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 乙酰胆碱后呼吸道阻力均高于给药前,差异有统计学意义($P < 0.05$);肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠注射各剂量乙酰胆碱后呼吸道阻力均高于给药前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

平滑肌厚度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠支气管壁厚度、平滑肌厚度大于正常组和肥胖组,差异有统计学意义($P < 0.05$);西维来司钠组大鼠支气管壁厚度和平滑肌厚度小于肥胖哮喘组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 4 组大鼠支气管基底膜周径、基底膜厚度和平滑肌厚度比较

Tab.3 Comparison of the perimeter of bronchial basement membrane and the thickness of basement membrane, smooth muscle of rats among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	支气管基底膜周径/ μm	支气管壁厚度/ μm	平滑肌厚度/ μm
正常组	12	2199.77 ± 172.48	57.75 ± 9.41	9.69 ± 1.75
肥胖组	12	2274.42 ± 127.64	54.34 ± 7.79	9.50 ± 2.10
肥胖哮喘组	12	2248.41 ± 189.19	$100.69 \pm 14.18^{\text{ab}}$	$29.85 \pm 1.05^{\text{ab}}$
西维来司钠组	12	2265.35 ± 148.08	$79.72 \pm 10.37^{\text{abc}}$	$15.52 \pm 2.53^{\text{abc}}$
F		0.256	24.383	146.234
P		0.856	0.000	0.000

注:与正常组比较^a $P < 0.05$;与肥胖组比较^b $P < 0.05$;与肥胖哮喘组比较^c $P < 0.05$ 。

2.5 4 组大鼠肺泡灌洗液中炎症因子水平比较 结果见表 4。正常组与肥胖组大鼠肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-8、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);肥胖哮喘组和西维来司钠组大鼠肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-8、TNF- α 水平高于正常组和肥胖组,差异有统计学意义($P < 0.05$);西维来司钠组大鼠肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-8 和 TNF- α 水平低于肥胖哮喘组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肥胖型哮喘已被认为是一种特殊的哮喘表型,单纯性肥胖可增加哮喘发病风险^[9],肥胖型哮喘患者临床表现往往更重,表现出较强的呼吸道高反应性,且对传统治疗方案不敏感,易反复发作^[10]。有研究指出,肥胖引起哮喘发病及加重的原因除了大量堆积的脂肪引起呼吸肌功能障碍外,更重要的是脂肪组织可分泌促炎因子而加重哮喘患者呼吸道炎症反应^[11]。LIANG 等^[12]研究发现,肥胖哮喘小鼠呼吸道炎症及氧化应激反应较普通哮喘小鼠更为显著。本研究在构建肥胖大鼠的基础上,利用 OVA 致敏和攻击制备肥胖哮喘模型,结果显示,肥胖大鼠体质量均超正常大鼠 20% 以上,提示构建肥胖大鼠模型成功。肥胖哮喘组大鼠在给予不同剂量乙酰胆碱后呼吸道阻力均较正常组和肥胖组增加,且出现支气管壁和平滑肌增厚,提示成功构建了哮喘大鼠模型。本研究结果显示,肥胖哮喘组大鼠肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-8 和 TNF- α 水平高于正常组和肥胖组,进一步说明肥胖哮喘大鼠可出现呼吸道炎症反应。

有研究指出,肥胖哮喘大鼠肺泡灌洗液中白细胞计数、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞比率显著升高^[13]。中性粒细胞在多数炎症反应发生及进展中发挥关键作用^[14],活化的中性粒细胞可介导多种炎症因子分泌,参与调控炎症反应^[15]。西维来司钠是特异性的中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂,可通过特异性抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性而降低中性粒细胞活性,从而减少炎症介质产生及释放,发挥抗炎作用^[16]。金祝华等^[6]研究发现,高血压性脑出血患者实施穿刺引流术后加用西维来司钠可明显抑制机体氧化应激和炎症反应。本研究结果显示,与肥胖哮喘组相比,西维来司钠组大鼠在不同剂量乙酰胆碱作用下,RL 降低,肺组织病理学改变减轻,支气管壁厚度和平滑肌厚度变小,说明西维来司钠可有效减轻肥胖哮喘大鼠呼吸道阻力、肺部病理学改变及呼吸道重构。另外,与肥胖哮喘组相比,西维来司钠组大鼠肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-8 和 TNF- α 水平降低,说明西维来司钠可有效减轻肥胖哮喘大鼠呼吸道炎症反应,而呼吸道炎症反应是导致呼吸道重塑的重要原因,进一步提示西维来司钠可能通过抑制肥胖哮喘大鼠呼吸道炎症而减轻呼吸道阻力及呼吸道重构。

综上所述,西维来司钠可减轻肥胖哮喘大鼠 RL

及支气管重构,其机制可能与抑制呼吸道炎症反应有关,但具体作用机制尚待进一步研究明确。

参考文献:

[1] 顾景范.《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》解读[J]. 营养学报,2016,38(6):525-529.

[2] 郑榕颖,张维溪. 肥胖和哮喘相关气道高反应性的研究进展[J]. 中华医学杂志,2018,98(32):2609-2611.

[3] 闫冰,庞随军. 儿童肥胖的危害研究进展[J]. 新乡医学院学报,2018,35(9):840-843.

[4] MARKO M,PAWLICZAK R. Obesity and asthma: risk, control and treatment[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2018,35(6):563-571.

[5] SZCZEPANKIEWICZ D,SKRZYPSKI M,PRUSZYŃSKA-OSZMA Ł EK E, *et al.* Interleukin 4 affects lipid metabolism and the expression of pro-inflammatory factors in mature rat adipocytes[J]. *Immunobiology*,2018,223(11):677-683.

[6] 金祝华,匡永勤,李天泉,等. 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂对脑出血患者术后氧化应激、炎性介质的影响[J]. 临床神经外科杂志,2018,15(3):213-217.

[7] 王后红,李国刚,李超,等. 西维来司钠对急性坏死性胰腺炎肺损伤保护作用及其机制研究[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(1):63-66.

[8] 曾泽宇,孔璐丹,张维溪,等. 雷公藤红素对肥胖型哮喘气道高反应的影响[J]. 医学研究杂志,2017,46(4):28-31.

[9] LIM M S,LEE C H,SIM S, *et al.* Physical activity, sedentary habits, sleep, and obesity are associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents[J]. *Yonsei Med J*, 2017,58(5):1040-1046.

[10] 韦润红,陈疏敏,陈艳丽. 肥胖对哮喘患儿吸入布地奈德疗效、肺功能及血清因子的影响[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(30):67-72.

[11] 陈治宇,邓俊,梁宇佳,等. 吡格列酮对肥胖哮喘大鼠气道重塑的影响及与瘦素的关系[J]. 重庆医学,2018,47(36):4570-4574,4579.

[12] LIANG L,HUR J,KANG J Y, *et al.* Effect of the anti-IL-17 antibody on allergic inflammation in an obesity-related asthma model[J]. *Korean J Intern Med*,2018,33(6):1210-1223.

[13] 苏毅,杜雪梅,郝月琴,等. 吸入布地奈德对肥胖哮喘小鼠气道炎症及瘦素水平的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(11):1091-1094.

[14] WEN X,XU X,SUN W, *et al.* G-protein-coupled formyl peptide receptors play a dual role in neutrophil chemotaxis and bacterial phagocytosis[J]. *Mol Biol Cell*,2019,30(3):346-356.

[15] 李和林,吕琪,肖培欣,等. 西维来司钠组对烟雾吸入性肺损伤大鼠早期炎症反应的影响[J]. 天津医药,2017,45(9):916-919.

[16] HILL L A,VASSILIADI D A,DIMOPOULOU I, *et al.* Neutrophil elastase-cleaved corticosteroid-binding globulin is absent in human plasma[J]. *J Endocrinol*,2019,240(1):27-39.

(本文编辑:孟 月 英文编辑:孟 月)