

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.003

甘氨酸偶联皮质醇抗 Compound 48/80 刺激大鼠急性过敏反应的作用研究 *

谭孟杰^{1#} 王万银^{2#} 盛春泉³ 陈明和³ 田晓珍⁴ 周建^{1Δ} 蒋春雷^{2Δ} 景在平¹

(1 第二军医大学上海医院血管外科 上海 200433; 2 第二军医大学海军医学系 上海 200433;

3 第二军医大学药学院 上海 200433; 4 解放军 71239 部队医院 山东 青岛 266200)

摘要 目的:观察甘氨酸偶联皮质醇(HG)对 Compound 48/80(C48/80)刺激大鼠急性过敏反应的影响,以期为后期深入探讨糖皮质激素非基因组机制建立有效研究工具。**方法:**将 60 只雄性 SD 大鼠随机分为 4 组:急性过敏模型组(腹腔注射 C48/80+对照溶剂, n=15)、皮质醇(GC)干预组(腹腔注射 C48/80+GC, n=15)、HG 干预组(腹腔注射 C48/80+HG, n=15)、空白对照组(腹腔注射等量生理盐水, n=15)。造模组及各干预组分别在腹腔注射 C48/80 5 min 后分别给予腹腔注射对照溶剂(等量无水乙醇,为 GC 及 HG 的稀释溶剂)、GC 或 HG,之后每 5 min 监测大鼠肛温及平均动脉压(MAP),腹腔注射 C48/80 后 30 min 时处死大鼠,取大鼠咽喉组织及肺组织,多聚甲醛固定切片后观察组织形态;同时摘眼球取血,分离血清,采用酶联免疫吸附实验(ELISA)测定血清中组胺含量。**结果:**与空白对照组相比,造模组大鼠肛温及平均动脉压呈持续降低趋势, C48/80 刺激可诱发大鼠咽喉及肺组织水肿、肺泡破坏及炎性细胞浸润,大鼠血清中组胺水平较对照组显著升高(P<0.05);较造模组各干预组均可减轻造模诱发的上述过敏反应(P<0.05),但 HG 干预组较 GC 干预组促进大鼠肛温降低恢复起效时间快、复温效率高(P<0.05),HG 干预组减弱大鼠平均动脉压持续性降低趋势较 GC 干预组效果明显(P<0.05);HG 干预组显著减轻 C48/80 刺激导致的咽喉及肺组织水肿、肺泡破坏及炎性细胞浸润;HG 干预组能显著抑制 C48/80 刺激导致的血清组胺升高水平(P<0.05),但 HG 干预组与 GC 干预组抑制效果无明显差异(P>0.05)。**结论:**HG 能够快速抑制 C48/80 刺激诱导的大鼠急性过敏反应;能够显著抑制肥大细胞组胺的释放;HG 可能通过非基因组作用快速抑制肥大细胞的脱颗粒,抑制炎性介质组胺的释放,从而抑制免疫炎症反应,发挥抗过敏及抗炎症效应,从而为研究糖皮质激素非基因组机制提供了有效的研究工具。

关键词:糖皮质激素;甘氨酸偶联皮质醇;哮喘;肥大细胞

中图分类号:R-33; R392; R977.11 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)14-2611-05

Hydrocortisone-conjugated Glycine Protects the Mast Cells Against Compound 48 / 80 Induced Asthma in Rats*

TAN Meng-jie^{1#}, WANG Wan-yin^{2#}, SHENG Chun-quan³, CHEN Ming-he³,TIAN Xiao-zhen⁴, ZHOU Jian^{1Δ}, JIANG Chun-le^{2Δ}, JING Zai-ping¹

(1 Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China;

2 Department of Nautical Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China;

3 Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China;

4 71239 Military Hospital, PLA, Qingdao, Shandong, 266200, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Hydrocortisone-conjugated glycine (HG) on allergic reaction induced by Compound 48/80 (C48/80) in rats. To establish an effective research tool for later in-depth study of glucocorticoid nongenomic mechanism. **Methods:** 60 Male SD rats randomly divided into 4 groups: acute allergic group (intraperitoneal injection C48/80+vehicle control, n=15), cortisol (GC) intervention group (intraperitoneal injection C48/80+GC, n=15), HG intervention group (intraperitoneal injection C48/80+HG, n=15) and a normal control group (peritoneal injection with the same amount of normal sodium, n=15). Module and intervention groups injected intraperitoneally with C48/80 were injected with vehicle control (Equal amount of anhydrous ethanol, diluted solvent for GC and HG), GC or HG respectively 5 mins later. Rectal temperature and mean arterial pressure were monitored every 5 mins. After intraperitoneal injection of C48/80 30 mins rats were sacrificed, took the throat tissue and lung tissue of rats, paraformaldehyde fixed and sliced to observe with morphology. At the same time rat serums were collected, serum histamine content was

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81173072)

作者简介:谭孟杰(1983-),硕士研究生,主要研究方向:糖皮质激素调控免疫效应的研究, E-mail: 13120709081@139.com;

王万银(1975-),讲师,主要从事疾病预防及发病的基础研究

为共同第一作者

Δ 通讯作者:周建(1979-),博士,副教授,主要研究方向:糖皮质激素调控免疫效应的研究, E-mail: zhoujian1-2@163.com;

蒋春雷(1965-),博士,教授,主要研究方向:应激与神经内分泌免疫网络研究, E-mail: cljiang@vip.163.com

(收稿日期:2016-12-26 接受日期:2017-01-20)

determined by ELISA Kit. **Results:** Compared with the control group, the rectal temperature and mean arterial pressure of the rats in the model group showed a decreasing trend, C48/80 stimulation can induce edema, alveolar damage and inflammatory cell infiltration in rat throat and lung tissue, the histamine level in serum of rats was significantly higher than that of control group ($P<0.05$); Compared with the model group, the above mentioned allergic reactions could be reduced by the intervention groups ($P<0.05$), but the HG intervention group promotes rat rectal temperature reduce recovery, a faster onset time, higher efficiency compared with the GC intervention group ($P<0.05$); HG intervention group significantly reduced the throat and lung edema, alveolar damage and inflammatory cell infiltration induced by C48/80 stimulation; HG intervention group significantly attenuated the average arterial pressure decrease in rats than the GC intervention group ($P<0.05$); HG intervention group can significantly inhibit the increase of serum histamine level caused by C48/80 stimulation ($P<0.05$), however, there was no significant difference between the HG and the GC intervention group on the total level of histamine inhibition in 30min. **Conclusions:** HG can inhibit acute allergic reaction induced by C48/80 in rats rapidly; Can inhibit the release of histamine in mast cells significantly; HG may inhibit the degranulation of mast cells and inhibit the release of histamine in inflammatory mediators through nongenomic mechanism, thereby inhibiting immune inflammatory response and exert anti-allergic and anti-inflammatory effects, thus provides an effective research tool for studying the nongenomic mechanism of glucocorticoids.

Key words: Glucocorticoids; Hydrocortisone-conjugated glycine; asthma; Mast cells

Chinese Library Classification(CLC):R-33; R392; R977.11 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)14-2611-05

前言

糖皮质激素是经典的抗过敏性疾病的一线用药,一般认为糖皮质激素的主要作用机制依赖于基因组机制^[1]。糖皮质激素的非基因组作用自从上世纪八十年代开始被人接受,最初的研究者设想:该作用是通过与分布于细胞表面的糖皮质激素受体相结合而实现的,然而截止目前尚未有相关实验数据证实该糖皮质激素受体的存在^[2-5]。大量研究结果提示糖皮质激素的非基因组快速作用可能通过多种作用机制发挥作用,但是其具体的作用机制尚待深入研究。

本课题组长期致力于糖皮质激素非基因组作用研究,前期研究中为了研究糖皮质激素的非基因组作用机制,尝试将不同氨基酸与皮质醇相偶联,合成了相应的工具药物并对其作用进行了初步研究,结果发现 HG 是较适合作为深入研究非基因组作用机制的工具药^[6]。由于 HG 对过敏动物模型的研究较少,为了确定其对整体动物的抗过敏作用,本研究通过 C48/80 刺激诱发大鼠急性过敏反应,研究发现急性过敏反应速发阶段可引起血管通透性增加,心血管和胃肠道平滑肌收缩致血压降低,而导致体温下降^[7],因此,本研究通过监测大鼠直肠温度及平均动脉压变化来评价过敏反应程度,本研究观察对比 HG 与 GC 对 C48/80 刺激诱发大鼠急性过敏反应的影响并报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料及仪器设备

雄性 SD 大鼠(上海第二军医大学实验动物中心,中国); Compound 48/80 (sigma, 美国); 皮质醇 (sigma, 美国); 组胺 ELISA 试剂盒(上海西塘生物实验公司,中国), 甘氨酸偶联皮质酮(由第二军医大学药学院药盛春泉教授实验室合成,中国)。电子体温计(天津九安公司,中国),MPA2000 无创呼吸记录分析系统(奥尔科特生物科技有限公司,中国);无创血压计(北京软隆生物技术有限公司,中国);ELX800 酶标仪(BIO-TEK 公司,美国);正置/倒置显微镜(OLYMPUS 公司,日本)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 将 60 只雄性 SD 大鼠(体重 200 ± 10 克),随机分成 4 组,每组 15 只,急性过敏模型组(腹腔注射 C48/80+ 对照溶剂)、皮质醇(GC)干预组(腹腔注射 C48/80+GC)、HG 干预组(腹腔注射 C48/80+HG)、空白对照组(腹腔注射等量生理盐水)。本实验采用的皮质醇助溶剂为无水乙醇,因此采用等量无水乙醇作为造模组对照溶剂,4 组大鼠全部自由饮食,适应性培养 3 天后进行实验。所有动物处理遵循并符合第二军医大学实验动物伦理委员会要求的实验动物试验规范。

表 1 实验分组

Table 1 Groups of the experiment

Groups	Details
Control	Normal + 0.9% N.S
Acute allergic group	C48/80+ vehicle control
Cortisol intervention group	C48/80+GC
HG intervention group	C48/80+HG

1.2.2 动物造模与处理 实验开始,每组取大鼠用 30%的水合氯醛($10 \mu\text{L}/100\text{g}$ 体重)麻醉,依次连接 MPA2000 无创呼吸记录分析系统及无创血压计,待大鼠呼吸心率平稳时记为 0 时刻,测量并记录大鼠肛温及平均动脉压,造模组及干预组同时给予注射 C48/80 (100 mg/g),对照组给予等量 0.9%生理盐水,5 min 后干预组大鼠腹腔注射相应干预溶剂:GC ($200 \mu\text{L}/100 \text{ g}$ 体重, 10^{-9}M)或 HG($200 \mu\text{L}/100 \text{ g}$ 体重 10^{-9}M),造模组大鼠腹腔注射等量对照溶剂无水乙醇,同时测量并记录大鼠肛温及平均动脉压。此后每隔 5 min 测定一次大鼠肛温及平均动脉压,直至注射 C48/80 后 30 min,将大鼠过量麻醉处死,摘眼球取血并收集大鼠血清,取大鼠咽喉和肺组织标本甲醛固定后进行组织形态学指标观察,观察动物经 C48/80 刺激后肛温及平均动脉压的下降程度,计算温差 $\Delta T(^{\circ}\text{C})$ 及平均动脉压差 $\Delta \text{MAP}(\text{mmHg})$ 。

1.2.3 HE 染色及光镜观察组织病理形态改变 无菌切取部分

大鼠咽喉及肺组织,4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋、切片 5 μm ,常规组织脱蜡后按照常规方法进行 HE 染色,观察拍照。

1.2.4 ELISA 技术检测血清组胺含量变化 分离大鼠血清,使用商购的大鼠血清组胺 ELISA 试剂盒,按照说明书要求进行血清组胺含量检测,酶标仪 450 nm 测定吸光度值。

1.3 数据统计

数据采用 SPSS19.0 软件进行统计处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差(SD)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 q 检验, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 甘氨酸偶联的皮质醇减弱 C48/80 注射导致的大鼠肛温及平均动脉压降低程度

注射 C48/80 可致大鼠肛温开始迅速降低而后逐渐恢复,注射后 10 min 肛温降低达到最大值 $6.3\pm 0.4^{\circ}\text{C}$,注射后 30 min 肛温较对照组降低 $4.5\pm 0.2^{\circ}\text{C}$,注射 C48/80 后 5 min 腹腔注射 GC 或 HG 可以促进大鼠降低肛温的回升,同时我们发现 GC 起效时间较 HG 存在明显延迟($P<0.05$),较造模组 HG 腹腔注射 10 min 后大鼠肛温开始迅速回升($P<0.05$)见图 1(Fig.1a)。注射 C48/80 导致大鼠平均动脉压持续性降低,30 min 内降低约 $60\pm 13.5\text{ mmHg}$,注射 C48/80 后 5 min 腹腔注射 GC 或 HG 可以减弱大鼠平均动脉压持续降低趋势见图 1(Fig.1b)。

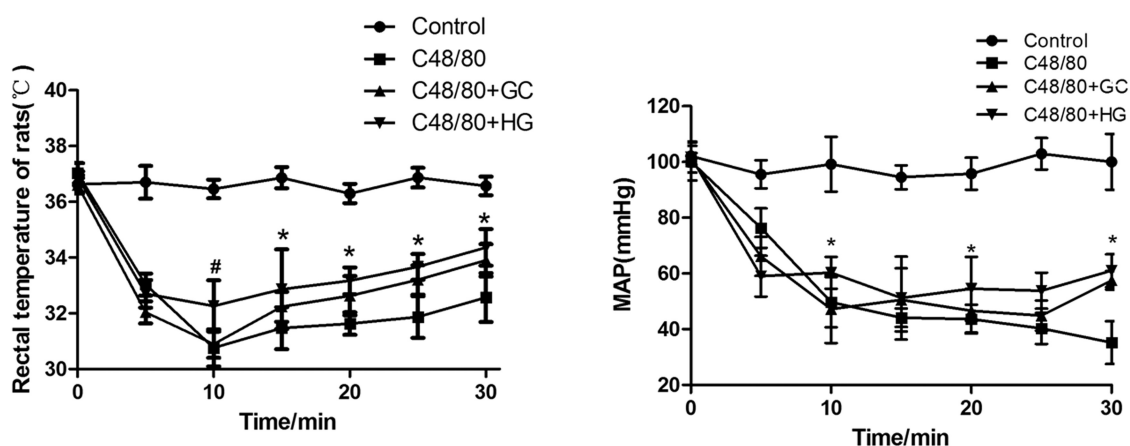


图 1 不同干预条件下各时间点大鼠 a)肛温降低程度变化; b)平均动脉压降低程度变化

Fig.1 Changes of a) rectal temperature b) mean arterial pressure(MAP) between different time point under different intervention conditions in rats; * $P<0.05$ vs control, # $P<0.05$ C48/80+GC vs C48/80+HG.

2.2 甘氨酸偶联的皮质醇减轻 C48/80 注射导致的大鼠咽喉组织和肺组织炎症反应

各组大鼠咽喉及肺组织 HE 染色后于光学显微镜下筛查有无炎性病变的发生,结果显示:空白对照组大鼠咽喉组织黏膜上皮完整,无炎性细胞浸润,肺泡较完整,较少炎性细胞浸润,见图 2(Fig.2a);造模组可见咽喉组织和肺组织水肿,大量炎性细胞浸润,肺泡明显损坏,肺泡间隔、平滑肌和基膜增厚,见图 2(Fig.2b);而 HG 干预组及 GC 干预组炎性细胞浸润减少、肺泡损坏程度减轻。由此说明,HG 及 GC 干预后可以明显减轻注射 C48/80 导致的大鼠咽喉组织和肺组织水肿,炎性细胞浸润及肺泡损坏,见图 2(Fig.2c, Fig.2d)。

2.3 甘氨酸偶联的皮质醇减弱 C48/80 注射导致的大鼠血清组胺水平升高

血清组胺含量测定结果显示,腹腔注射 C48/80 后大鼠血清中组胺水平较空白对照组显著增高($P<0.01$),GC 及 HG 干预组大鼠血清组胺水平较造模组显著降低 ($P<0.05$),而 GC 及 HG 干预组间无明显差异 ($P>0.05$),提示 HG 可以显著抑制 C48/80 刺激导致的大鼠血清组胺水平的升高,考虑 HG 拮抗 C48/80 刺激诱发的急性过敏反应可能是通过抑制肥大细胞脱颗粒发挥作用的,见图 3(Fig.3)。

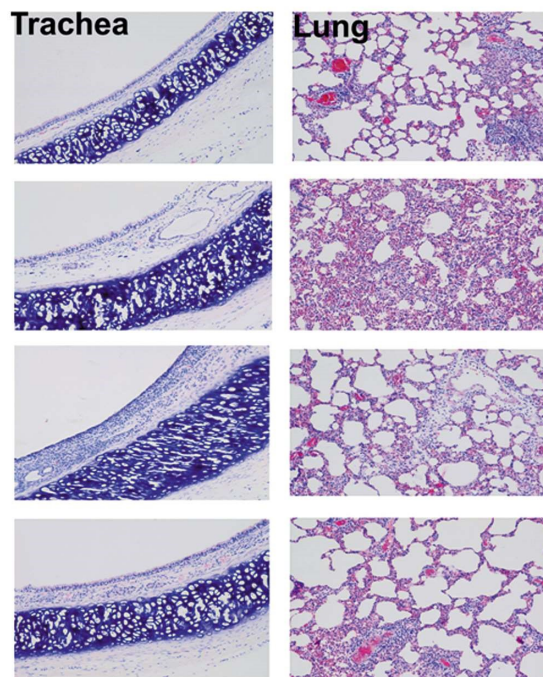


图 2 大鼠咽喉及肺组织 HE 染色(× 200)

Fig.2 HE staining of rat trachea and lung tissue(× 200)

a) Control; b) C48/80+ vehicle control ; c) C48/80+ GC d) C48/80+HG

3 讨论

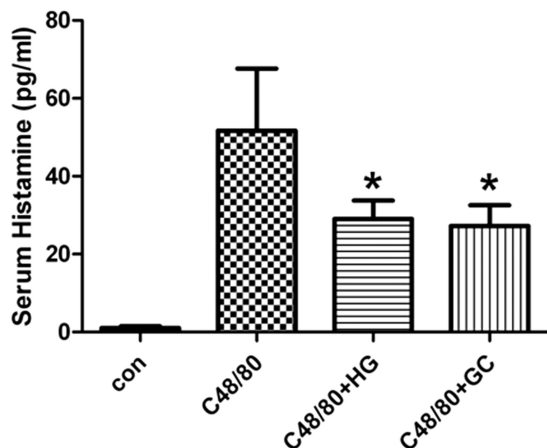


图3 ELISA 方法检测不同干预条件下大鼠血清组胺含量变化
Fig.3 Changes of serum histamine content in rats between different intervention conditions groups

糖皮质激素的非基因组作用已被广泛认可,大量研究结果认为糖皮质激素的非基因组作用可能主要通过以下三种作用机制发挥作用:1 糖皮质激素与细胞膜的生物化学相互作用介导;2 由细胞质内的糖皮质激素受体介导;3 由细胞膜结合的糖皮质激素受体介导^[8-11]。然而,目前尚无研究结果证实细胞膜糖皮质激素受体的存在,糖皮质激素与细胞膜的生物化学相互作用属于非特异性作用^[12],不可避免会存在组织细胞特异性进而导致结果的不可确定性。因此,糖皮质激素非基因组作用机制有待于深入研究。

为了有效研究糖皮质激素的非基因组作用机制,本课题组合成了甘氨酸偶联皮质醇,初步证实了其对豚鼠过敏反应快速抑制作用,为其可以作为深入研究糖皮质激素非基因组作用机制的工具药提供了一定实验基础^[6,13]。此外,本课题组前期证实了糖皮质激素可能通过非基因组机制快速抑制肥大细胞脱颗粒^[13-15],而肥大细胞通过脱颗粒、释放递质参与炎症过程^[16]。活化的肥大细胞可分泌三种生物活性介质:位于胞质颗粒中预先合成的介质,如组胺、蛋白酶等;合成脂类介质,如前列腺素、白三烯、血小板活化因子等;合成并分泌大量细胞因子,如IL-1、IL-2等^[17,18];前两种类型的介质主要参与速发型过敏反应。C48/80是一种肥大细胞刺激药物,可导致肥大细胞快速脱颗粒引起急性反应^[19,20]。本实验通过观察HG对C48/80诱导大鼠急性过敏反应的影响,以期后期深入探讨糖皮质激素非基因组机制建立有效研究工具。

实验研究结果显示,腹腔注射HG可以有效抑制C48/80注射后导致的大鼠肛温降低,我们发现HG干预后立刻产生了明显的促肛温回升效果,而GC干预组第10min后起效并逐渐达到HG组相同的促进肛温回升效果。既往研究认为,糖皮质激素经典的基因组机制是在与细胞内部的糖皮质激素反应原件(GRE)结合后,启动并调控相关基因的表达及蛋白质合成^[21],其特点是起效较慢^[22],近年来研究发现糖皮质激素还可以通过非基因组途径对多种组织和细胞产生快速作用^[15]。非基因组作用机制具有起效时间快的特点,数秒到几分钟内即可发生,本研究结果提示HG可能通过非基因组机制发挥快速抗过敏效应。通过组织切片HE染色观察对比,我们发现HG干

预后可以显著减轻注射C48/80大鼠的咽喉和肺组织水肿程度,炎性细胞浸润及肺泡损坏情况也得到显著缓解;与GC干预组相比,HG组大鼠咽喉组织基质增生水肿得到有效控制,肺组织炎性细胞浸润较GC组少,肺泡完整性也优于GC干预组,因此HG抗炎抗过敏效果作用更加确切,见图2(Fig.2c, Fig. 2d)。组胺在肥大细胞内由组氨酸经组氨酸脱羧酶的作用脱羧而成^[23],贮存于颗粒,其作用使微血管壁通透性增高、支气管平滑肌收缩、血管平滑肌弛缓、腺体分泌亢进等^[24],本实验采用ELISA方法检测了不同干预条件下大鼠血清中组胺含量变化,结果发现C48/80刺激可导致大鼠血清组胺升高,HG干预后可以显著抑制组胺的升高水平,抑制程度与GC组无明显差异,考虑本次实验组胺检测时间为刺激后30min,进一步研究将分不同时间梯度检测大鼠血清组胺含量变化,探讨非基因组机制快速作用对组胺分泌的影响。以上结果提示,HG可能通过抑制肥大细胞脱颗粒而发挥抗炎抗过敏作用。那么,HG抑制肥大细胞脱颗粒具体机制如何,这些问题需要并正在深入探讨中。

总之,本实验结果初步显示HG干预组较GC干预组抑制急性过敏反应引起的大鼠肛温、平均动脉压降低的趋势更加明显,起效快于GC干预组,能有效抑制大鼠咽喉及肺组织水肿,显著降低大鼠血清组胺水平,HG可能通过抑制肥大细胞脱颗粒而发挥减轻C48/80刺激大鼠过敏反应的作用,本实验为后期将HG作为工具药深入探讨糖皮质激素非基因组机制提供了一定实验基础。

参考文献(References)

- [1] Kumar R, Thompson EB. Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure: function relationship [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 94(5): 383-394
- [2] Chen YZ, Qiu J. Pleiotropic signaling pathways in rapid, nongenomic action of glucocorticoid [J]. Mol Cell Biol Res Commun, 1999, 2(3): 145-149
- [3] Christ M, Haseroth K, Falkenstein E, et al. Nongenomic steroid actions: fact or fantasy? [J]. Vitam Horm, 1999, 57: 325-373
- [4] Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(1): 46-56
- [5] Baschant U, Tuckermann J. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 120(2-3): 69-75
- [6] Zhou J, Li M, Sheng CQ, et al. A novel strategy for development of glucocorticoids through non-genomic mechanism [J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(8): 1405-1414
- [7] Manzano-Szalai K, Pali-Scholl I, Krishnamurthy D, et al. Anaphylaxis Imaging: Non-Invasive Measurement of Surface Body Temperature and Physical Activity in Small Animals [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150819
- [8] Borski RJ. Nongenomic membrane actions of glucocorticoids in vertebrates [J]. Trends Endocrinol Metab, 2000, 11(10): 427-436
- [9] Ghosh MC, Baatar D, Collins G, et al. Dexamethasone augments CXCR4-mediated signaling in resting human T cells via the activation of the Src kinase Lck [J]. Blood, 2009, 113(3): 575-584
- [10] Di S, Maxson MM. Glucocorticoids regulate glutamate and GABA synapse-specific retrograde transmission via divergent nongenomic

- signaling pathways[J]. J Neurosci, 2009, 29(2): 393-401
- [11] Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, et al. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism [J]. J Neurosci, 2003, 23(12): 4850-4857
- [12] Gong H, Liu L, Ni CX, et al. Dexamethasone rapidly inhibits glucose uptake via non-genomic mechanisms in contracting myotubes [J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 603: 102-109
- [13] Zhou J, Kang ZM, Xie QM, et al. Rapid nongenomic effects of glucocorticoids on allergic asthma reaction in the guinea pig [J]. J Endocrinol, 2003, 177(1): R1-4
- [14] Liu C, Zhou J, Zhang LD, et al. Rapid inhibitory effect of corticosterone on histamine release from rat peritoneal mast cells[J]. Horm Metab Res, 2007, 39(4): 273-277
- [15] Zhou J, Liu DF, Liu C, et al. Glucocorticoids inhibit degranulation of mast cells in allergic asthma via nongenomic mechanism [J]. Allergy, 2008, 63(9): 1177-1185
- [16] Nizamutdinova IT, Dusio GF, Gasheva OY, et al. Mast cells and histamine are triggering the NF-kappaB-mediated reactions of adult and aged perilymphatic mesenteric tissues to acute inflammation[J]. Aging (Albany NY), 2016, 8(11): 3065-3090
- [17] Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation [J]. Respir Med, 2012, 106(1): 9-14
- [18] He SH, Zhang HY, Zeng XN, et al. Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(10): 1270-1283
- [19] Fu YS, Kuo SY, Lin HY, et al. Pretreatment with Evans blue, a stimulator of BK (Ca) channels, inhibits compound 48/80-induced shock, systemic inflammation, and mast cell degranulation in the rat [J]. Histochem Cell Biol, 2015, 144(3): 237-247
- [20] Matsui N, Ito D, Takabatake Y, et al. Compound 48/80, a Mast Cell Stimulator, Enhances Synthesis of IgE and IgG Induced by Intranasal Application of Ovalbumin in Mice[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(12): 1954-1959
- [21] Lowenberg M, Verhaar AP, van den Brink GR, et al. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression [J]. Trends Mol Med, 2007, 13(4): 158-163
- [22] Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions[J]. Br J Pharmacol, 2011, 163(1): 29-43
- [23] Kashiwakura J. The role of histamine-releasing factor in allergic inflammation[J]. Seikagaku, 2015, 87(6): 766-769
- [24] Dvorak AM. Mast cell-derived mediators of enhanced microvascular permeability, vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, histamine, and serotonin, cause leakage of macromolecules through a new endothelial cell permeability organelle, the vesiculo-vacuolar organelle[J]. Chem Immunol Allergy, 2005, 85: 185-204

(上接第 2630 页)

- [22] Bo L, Cui H, Fang Z, et al. Inactivation of transforming growth factor- β -activated kinase 1 promotes taxol efficacy in ovarian cancer cells[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2016, 84: 917-924
- [23] Kulkarni AB, Huh CG, Becker D, et al. Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1993, 90(2): 770-774
- [24] Witte D, Zeeh F, Gadeken T, et al. Proteinase-activated receptor 2 is a novel regulator of TGF- β signaling in pancreatic cancer[J]. Journal of Clinical Medicine, 2016, 5(12)
- [25] Rojas A, Zhang P, Wang Y, et al. A positive TGF- β /c-KIT feedback loop drives tumor progression in advanced primary liver cancer[J]. Neoplasia, 2016, 18(6): 371-386
- [26] Sun N, Taguchi A, Hanash S. Switching roles of TGF- β in cancer development: Implications for therapeutic target and biomarker studies[J]. Journal of Clinical Medicine, 2016, 5(12)
- [27] 杨秀华, 郭峰, 任丽娜, 等. TGF- β 2 和 TGF- β II 在外阴鳞癌中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(19): 3751-3754
- Yang Xiu-hua, Guo Feng, Ren Li-na, et al. Expression and Clinical Significance of TGF- β 2 and TGF β R II in the Vulvar Squamous Cell Carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16 (19): 3751-3754
- [28] 王涛, 张泽峰, 高峰, 等. 肺癌患者血清 TGF- β 1 水平变化及其与临床特征的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (30): 5911-5913+5936
- Wang Tao, Zhang Ze-feng, Gao Feng, et al. Changes of Serum TGF- β 1 Levels in Patients with Lung Cancer and its Relationship with Clinical Characteristics [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(30): 5911-5913+5936
- [29] Li Y, Kilian KA. Bridging the gap: From 2D cell culture to 3D microengineered extracellular matrices [J]. Advanced Healthcare Materials, 2015, 4(18): 2780-2796