文章编号：2095-9982(2017)03-0239-06 中图分类号：R122.7 文献标志码：A 【论著 | 专栏：大气颗粒物的健康效应】

miR155 和 *STAT6* 在大气 $PM_{2.5}$ 加重大鼠哮喘中的作用

张佳琪, 郑鑫, 张志红, 乔果果, 白剑英, 张红梅, 崔井龙, 平飞飞

摘要：

［目的］ 观察不同浓度大气 $PM_{2.5}$ 对哮喘大鼠的影响，并初步探索 $PM_{2.5}$ 诱导大鼠哮喘加重过程中 *miR155*、*STAT6*、*IL-13* 的变化。

［方法］ 将 50 只 SD 大鼠随机分为：对照组，哮喘组，哮喘 +$PM_{2.5}$ 低染毒组、哮喘 +$PM_{2.5}$ 中染毒组及哮喘 +$PM_{2.5}$ 高染毒组。对照组和哮喘组均给予生理盐水 1.5 mL/kg（以每千克体重计，下同），哮喘 + 低、中、高染毒组分别给予 $PM_{2.5}$ 生理盐水混悬液 1.5、6.0、24.0 mg/kg。通过腹腔注射卵清蛋白（OVA）致敏，雾化吸入 OVA 构建大鼠哮喘模型，第 25、28、31、34 天予以 $PM_{2.5}$ 气管滴注染毒。第 36 天处死大鼠后，观察肺脏 HE 染色病理切片，比较各组大鼠支气管肺灌洗液（BALF）中细胞总数及分类计数；通过 RT-PCR 检测大鼠肺组织中 *miR155*、*STAT6*（信号转导和转录激活因子 6）、*IL-13* 的基因表达水平；ELISA 检测大鼠 BALF 中 IL-13 蛋白水平。

［结果］ 哮喘组大鼠 BALF 中嗜酸粒细胞百分比高于对照组，哮喘 +$PM_{2.5}$ 中、高染毒组高于对照组及哮喘组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；哮喘 +$PM_{2.5}$ 中、高染毒组大鼠肺组织 *miR155* 及 *STAT6* 基因表达水平高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；大鼠肺组织 *miR155* 与 *STAT6* 基因表达呈明显正相关（$r=0.843$，$P<0.001$）；5 组大鼠肺组织 *IL-13* 基因及 BALF 中 IL-13 蛋白表达水平间的差异无统计学意义（$P>0.05$）。

［结论］ *miR155* 及 *STAT6* 可能在 $PM_{2.5}$ 加重哮喘过程中起作用，并且 *miR155* 与 *STAT6* 之间存在关联。

关键词：哮喘；细颗粒物；*miR155*；*STAT6*；*IL-13*

引用：张佳琪, 郑鑫, 张志红, 等. *miR155* 和 *STAT6* 在大气 $PM_{2.5}$ 加重大鼠哮喘中的作用［J］. 环境与职业医学, 2017, 34 (3)：239-244.
DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16551

Roles of *miR155* and *STAT6* in exacerbation of asthma in rats induced by atmospheric $PM_{2.5}$

ZHANG Jia-qi, ZHENG Xin, ZHANG Zhi-hong, QIAO Guo-guo, BAI Jian-ying, ZHANG Hong-mei, CUI Jing-long, PING Fei-fei (Department of Environmental Hygiene, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China). Address correspondence to ZHANG Zhi-hong, E-mail: zzh1973@sxmu.edu.cn · *The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.*

Abstract:

［Objective］ To observe the effects of different concentrations of atmospheric $PM_{2.5}$ on asthmatic rats, and the changes of *miR155*, *STAT6*, and *IL-13* associated with asthma exacerbation.

［Methods］ A total of 50 SD rats were randomly assigned into five groups, including normal saline control group, asthma group, asthma+$PM_{2.5}$ low dose group, asthma+$PM_{2.5}$ medium dose group, and asthma+ $PM_{2.5}$ high dose group. The control group and asthma group were treated with normal saline (1.5 mg/kg body weight), and the asthma+ $PM_{2.5}$ exposure groups were treated with mixture of $PM_{2.5}$ and normal saline (1.5, 6.0, and 24.0 mg/kg). An asthma rat model was reproduced by sensitization with intraperitoneal injection and inhalation of ovalbumin (OVA). On day 25, 28, 31 and 34, the rats were administrated with $PM_{2.5}$ by intratracheal instillation, and sacrificed on day 36. We observed pathological changes of rat lung tissue samples by HE staining. Total and differential cell counts in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were compared across groups. Expression levels of *miR155*, *STAT6*, and *IL-13* in rat lung tissue samples were analyzed by RT-PCR. Level of IL-13 in BALF was detected by ELISA.

［Results］ The percentage of eosinophilic in the asthma group was higher than that in the control group, and the percentages

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 教育部留学回国人员科研启动基金［编号：教外司留（2013）1792 号］；山西省回国留学人员科研资助项目（编号：2013-057）

[作者简介] 张佳琪（1989—），女，硕士生；研究方向：环境卫生学；E-mail：1183706053@qq.com

[通信作者] 张志红，E-mail：zzh1973@sxmu.edu.cn

[作者单位] 山西医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室，山西 太原 030001

in the asthma+$PM_{2.5}$ medium and high dose group were higher than the control, asthma group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression of *miR155* and *STAT6* in the asthma+$PM_{2.5}$ medium and high dose groups were higher than that in the control group ($P<0.05$). There was a positive correlation between the expressions of *miR155* and *STAT6* genes ($r=0.843$, $P<0.001$). The gene expressions of *IL-13* in rat lung tissue and the protein expression level of IL-13 in BALF were not different ($P>0.05$).

[Conclusion] *miR155* and *STAT6* may play a role in the exacerbation of asthma induced by atmospheric $PM_{2.5}$, and *miR155* and *STAT6* may be related.

Keywords: asthma; $PM_{2.5}$; *miR155*; *STAT6*; *IL-13*

Citation: ZHANG Jia-qi, ZHENG Xin, ZHANG Zhi-hong, et al. Roles of *miR155* and *STAT6* in exacerbation of asthma in rats induced by atmospheric $PM_{2.5}$[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(3): 239-244. **DOI**: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16551

随着全球工业化的进展，哮喘患病率呈逐年增高趋势，目前中国约有2 000万人罹患哮喘，全球约有3亿人受哮喘的影响。细颗粒物（fine particulate matter，$PM_{2.5}$）是指能较长时间悬浮于空气中，空气动力学当量直径≤2.5 μm的可入肺细颗粒物。大量流行病学调查表明，$PM_{2.5}$与人类呼吸系统疾病的发病率和死亡率密切相关，能引起哮喘、肺功能下降和呼吸系统炎症[1]。Li等[2]在美国底特律地区以2~18岁参与儿科医疗补助的儿童为研究对象，发现每天儿童急性哮喘就诊人数增加与SO_2、$PM_{2.5}$污染浓度有关，时间序列研究发现，$PM_{2.5}$浓度每升高9.2 μg/m^3，哮喘急诊率增加3%~4%。说明$PM_{2.5}$可能加重哮喘。

从基因变异的角度无法完全解释哮喘的遗传性。而过敏原、吸烟、空气污染物等环境因素可以解释基因变异无法解释的哮喘遗传性。环境和基因交互作用的一个机制是表观遗传[3]。*miRNA*属于表观遗传学中基因转录后的调控基因。*miRNA*能够与靶*mRNA*的3′-UTR区的碱基互补配对而起作用，从而导致特定基因的沉默，对机体生长、发育及各种疾病的发生和发展具有重要的调节功能。

众多研究显示，颗粒物可增加Th2型细胞因子表达和（或）抑制Th1型细胞因子的表达，从而引起Th1/Th2细胞比例和功能失衡[4]。*miR155*对$CD4^+$T细胞向Th1、Th2型的分化起着重要的调节作用[5]。Thai等[6]研究发现，*miR155*在体内免疫反应的特异性分化过程起着重要作用，并在一定程度上调控细胞因子的分泌。信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription factor，STAT）参与许多细胞因子的信号转导，对细胞的炎症和免疫反应等产生重要影响。STAT6蛋白在支气管哮喘和过敏性疾病中起重要作用。STAT6蛋白是诱导Th2细胞分化的特异性转录因子，在Th2细胞的分化中起着关键性作用[7]。细胞因子IL-13可抑制Th1细胞分化，并且诱导Th2细胞分化。*IL-13*基因位于人染色体5p23-31，此区也是哮喘的易感区[8]。

本研究制备$PM_{2.5}$加重的哮喘大鼠模型，以探讨$PM_{2.5}$是否作用于*miR155*及*STAT6*基因，为$PM_{2.5}$加重哮喘的发病机制提供新的线索。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

TH-150C+智能中流量空气总悬浮颗粒物采样器（武汉天虹仪表有限公司，中国），Grade V +OVA（Sigma，美国），大鼠IL-13 ELISA试剂盒（上海西唐生物科技有限公司，中国），miRNA提取试剂RNA_{zol}® RT、*miR155*引物、miRNA反转录及扩增试剂盒（广州复能基因有限公司，中国），*STAT6*引物、*IL-13*引物、mRNA反转录及扩增试剂盒（Takara，日本）。

1.2 方法

1.2.1 $PM_{2.5}$的采集与处理 采用空气总悬浮颗粒物采样器和$PM_{2.5}$切割器进行采样，采样点位于车流量较大的交通路口，距地面高度1.5 m，采样时间为2015年5—7月，时间段为9:00—21:00，同时记录采样期间的温度、湿度、采样体积。采样完毕后，将滤膜标记后放入干燥器内。将载有$PM_{2.5}$的滤膜剪为1 cm×1 cm大小，浸入去离子水中，超声振荡20 min 3次，洗脱$PM_{2.5}$，振荡液用6层纱布过滤，滤液真空冷冻干燥，于-80℃冰箱保存备用。

1.2.2 动物的分组与处理 将50只SD大鼠（雄性，体重180~220 g）随机分为5组：对照组（生理盐水1.5 mL/kg，按每千克体重计，下同），哮喘组（生理盐水1.5 mL/kg），哮喘+低、中、高染毒组分别为$PM_{2.5}$生理盐水混悬液1.5、6.0、24.0 mg/kg。对照组大鼠于实验的第1、8、15天，分别腹腔注射生理盐水1 mL，其余4组大鼠于实验的第1天腹腔注射生理盐水混悬液1 mL［含卵清蛋白（OVA）100 mg、氢氧化铝乳化液100 mg］致敏，第8、

15天经腹腔注射生理盐水混悬液1 mL（含OVA 10 mg、氢氧化铝乳化液100 mg）[9]致敏。第22天开始，对照组大鼠用生理盐水50 mL，其余4组给予质量分数为3%的OVA溶液50 mL，经超声雾化后激发，每天1次，每次持续30 min，连续两周。从第25天开始，对大鼠进行气管滴注染毒$PM_{2.5}$混悬液，每3天一次，共染毒4次，各组染毒浓度参照课题组以往的研究[10]。第36天处死大鼠，取材后测定相应指标。

1.2.3 支气管肺灌洗液（BALF）细胞总数及分类计数 将大鼠麻醉后，颈前暴露气管，做横行切口插入连接注射器的硅胶管，进行右侧支气管的肺泡灌洗，分两次缓慢注入生理盐水，每次5 mL，每次回收后立即置于离心管中，1 500 r/min离心10 min（离心半径6.25 cm），上清置于-80 ℃保存，用于细胞因子的检测。细胞沉淀用0.5 mL PBS重悬后，取10 μL用血细胞计数板进行细胞总数的计数；取一滴细胞悬液滴于载玻片上进行涂片，行瑞士-吉姆萨染色，在400倍显微镜下根据形态特征对200个白细胞做细胞分类。

1.2.4 肺组织病理切片观察 取大鼠的左下肺组织，放在质量分数为4%的多聚甲醛中固定，石蜡包埋切片，再进行HE染色。

1.2.5 肺组织*miR155*表达的检测 取80 mg左右的肺组织加入1 mL RNA_{zol}®RT分离小片段RNA，测定RNA纯度并对RNA进行定量，纯度在1.8~2.2之间。定量后取小片段RNA 100 μg，按照miRNA加PolyA法的试剂盒进行反转录。PCR扩增采用20 μL反应体系。扩增条件：95 ℃预变性10 min；95 ℃变性10 s，60 ℃退火20 s，72 ℃延伸10 s，共40个循环。*miR155*的引物名称是rno-miR-155-5p，登记号是MIMAT0030409，产品目录是RmiRQP0890。

1.2.6 肺组织*STAT6*、*IL-13*基因表达的检测 取50 mg左右的肺组织，加入1 mL RNA_{zol}®RT提取总RNA，测定RNA纯度并对RNA进行定量，纯度在1.8~2.2之间。定量后取500 μg的RNA按照试剂盒的说明书进行反转录。PCR扩增采用20 μL反应体系，扩增条件：95 ℃预变性30 s；95 ℃变性30 s，60 ℃退火延伸共30 s，*STAT6*共40个循环，*IL-13*共50个循环。各基因引物序列如表1所示。

1.2.7 BALF中IL-13的测定 按照试剂盒的说明书对BALF中的IL-13浓度进行测定。

1.3 统计学分析

本实验数据均服从正态分布，用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用SPSS 22.0统计软件对数据进行整理和分析。采用方差分析进行组间比较，若各组方差齐，则采用LSD法进行两两比较；方差不齐采用Dunnett *T3*法做两两比较。检验水准α=0.05。

表1 各基因引物序列

基因	碱基序列
β-actin-F	GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA
β-actin-R	GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG
STAT6-F	ATCTTCAATGACAACAGCCTTAGCA
STAT6-R	GAAGCCTCGGCCCAGTAGAA
IL-13-F	AGCATGGTATGGAGCGTGGAC
IL-13-R	GCATTGCAACTGGAGATGTTGG

2 结果

2.1 一般状况

激发后期实验组大鼠出现明显的行为变化，如摄食减少，体重下降，烦躁不安，毛发光泽减弱，呼吸急促，点头呼吸等典型哮喘症状。整个实验期间（1~36 d）大鼠体重的变化情况见表2，实验第1、22、29天这三个时间点各组大鼠的体重并没有明显的差异，而在实验第36天哮喘+低、中、高染毒组大鼠的体重低于对照组和哮喘组（均P<0.05）。

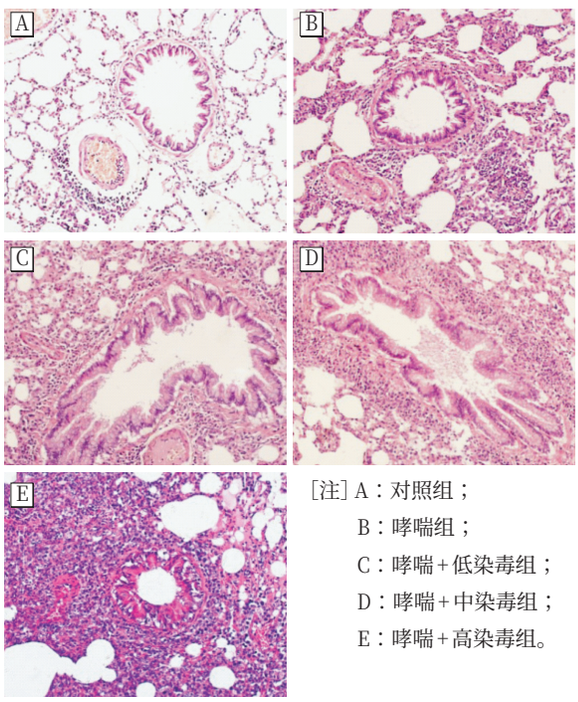
表2 实验期间大鼠体重变化情况（mg，$\bar{x}\pm s$）

分组	数量	第1天致敏开始	第22天致敏结束，激发、染毒开始	第29天激发、染毒一周后	第36天处死大鼠
对照组	8	250.10±15.72	369.87±24.24	387.63±25.61	412.37±20.20
哮喘组	8	249.95±20.13	354.12±22.23	385.25±24.07	390.25±21.13
哮喘+低染毒组	9	244.17±16.84	339.89±29.05	361.89±33.56	340.33±33.70[ab]
哮喘+中染毒组	9	246.93±16.61	342.00±26.28	360.89±30.31	347.56±47.75[ab]
哮喘+高染毒组	9	255.47±14.73	356.67±19.96	363.67±17.81	333.11±27.82[ab]

[注] a：与对照组相比，P<0.05；b：与哮喘组相比，P<0.05。

2.2 肺组织的病理变化

对照组SD大鼠HE染色可见气道上皮平整，支气管内壁未见增厚，管腔内无黏液分泌，支气管内壁无炎性细胞浸润，无纤毛脱落，肺泡结构完整。哮喘组大鼠可见支气管及血管周围有明显的嗜酸性、淋巴及中性粒细胞浸润，肺泡隔及气道壁明显增厚，管腔内有黏液分泌。3组$PM_{2.5}$不同浓度染毒的哮喘大鼠，支气管及血管周围有大量嗜酸性、淋巴及中性粒细胞浸润，管腔内分泌物明显增多，气道平滑肌明显增厚，肺泡隔断裂，肺泡结构破坏。见图1。



［注］A：对照组；
B：哮喘组；
C：哮喘＋低染毒组；
D：哮喘＋中染毒组；
E：哮喘＋高染毒组。

图1　各组大鼠肺组织病理变化（HE染色，×400）

2.3　BALF细胞计数与分类计数百分比

如表3所示，哮喘组及3个哮喘+$PM_{2.5}$染毒组大鼠BALF的细胞总数、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞百分比均高于对照组（$P<0.05$），巨噬细胞百分比低于对照组（$P<0.01$）；哮喘＋高染毒组细胞总数、巨噬细胞百分比低于哮喘＋低染毒组（$P<0.01$），淋巴细胞百分比高于哮喘＋低染毒组（$P<0.01$）。

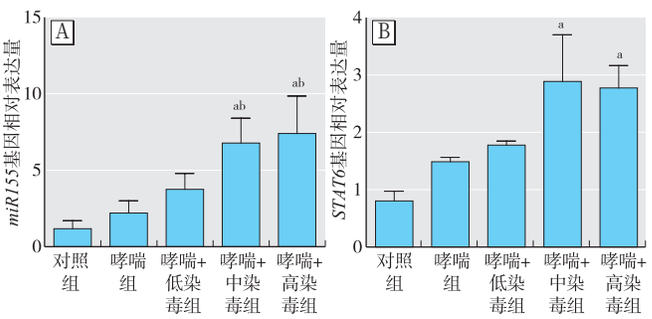
表3　大鼠BALF中细胞总数及分类计数百分比（$\bar{x}\pm s$）

组别	细胞总数（×10^6）	嗜酸粒细胞（%）	中性粒细胞（%）	巨噬细胞（%）	淋巴细胞（%）
对照组	5.85±2.58	3.46±1.58	12.64±3.05	69.6±3.78	14.22±3.00
哮喘组	34.14±13.16^{a}	17.48±4.27^{a}	21.48±6.57^{a}	41.48±8.00^{a}	19.55±4.72^{a}
哮喘＋低染毒组	23.94±6.96^{ab}	27.45±4.72^{ab}	29.77±5.50^{ab}	17.22±4.95^{ab}	25.55±4.62^{ab}
哮喘＋中染毒组	10.23±2.75^{bc}	28.62±4.37^{ab}	35.34±6.53^{ab}	8.53±6.00^{ab}	27.51±3.54^{ab}
哮喘＋高染毒组	8.06±5.50^{bc}	31.13±1.80^{ab}	34.12±4.27^{ab}	4.64±1.88^{abc}	30.11±4.93^{abc}
F	26.002	83.091	26.081	218.516	18.939
P	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

［注］a：与对照组相比，$P<0.01$；b：与哮喘组相比，$P<0.01$；c：与哮喘＋低染毒组相比，$P<0.01$。

2.4　肺组织*miR155*基因和*STAT6*基因的表达

如图2所示，哮喘＋中、高染毒组大鼠肺组织*miR155*基因的相对表达量明显高于对照组、哮喘组（$P<0.05$）。与对照组相比，哮喘＋中、高染毒组大鼠肺组织*STAT6*基因的相对表达量明显升高（$P<0.05$）。



［注］A：*miR155*基因；B：*STAT6*基因。a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与哮喘组相比，$P<0.05$；n=5。

图2　大鼠肺组织*miR155*基因及*STAT6*基因的相对表达量

2.5　大鼠肺组织*miR155*及*STAT6*基因表达的相关性

5组大鼠肺组织*miR155*及*STAT6*基因表达水平呈正相关（r=0.843），双侧Pearson检验$P<0.001$，差异有统计学意义。

2.6　大鼠肺组织*IL-13*基因和BALF中IL-13蛋白的表达

与对照组、哮喘组相比，哮喘＋低、中、高染毒组大鼠肺组织*IL-13*基因表达量和BALF中IL-13蛋白表达差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表4。

表4　大鼠BALF的IL-13蛋白水平及肺组织*IL-13*基因相对表达量（$\bar{x}\pm s$）

组别	BALF IL-13蛋白（ng/L）	肺组织*IL-13*基因
对照组	12.47±1.82	1.08±0.47
哮喘组	13.79±4.72	1.57±0.07
哮喘＋低染毒组	18.32±4.50	2.43±1.80
哮喘＋中染毒组	18.27±3.51	2.66±1.17
哮喘＋高染毒组	14.69±2.81	3.45±1.66

3　讨论

本研究中的$PM_{2.5}$均来自于交通路口，主要由含碳颗粒、初级矿物尘颗粒、反应矿物尘颗粒物等组成，其中无机元素（钾、钠、钙、镁、锌、铅、砷、汞、镍、镉）占$PM_{2.5}$的质量比约为20.42%~35.70%，13种多环芳烃占$PM_{2.5}$的质量比约为0.21%~0.55%，还包括4种阴离子SO_4^{2-}、Cl^-、NO_3^-及F^-[11]。

支气管哮喘是由肥大细胞、嗜酸粒细胞、T淋巴细胞及中性粒细胞等炎症细胞及细胞因子参与的一种以气道炎症、气道高反应性及气道重塑为特征的慢性反复性气道炎症疾病。本实验建立大鼠哮喘模型后，发现哮喘组大鼠出现摄食减少，毛发光泽减弱，端坐呼吸，呼吸急促等明显的哮喘样症状。哮喘大鼠体重的净增长明显低于对照组。

本研究结果表明，哮喘组BALF细胞总数明显高

于对照组，但$PM_{2.5}$染毒的哮喘大鼠BALF细胞总数随着$PM_{2.5}$染毒浓度的增加而降低，可能是由于$PM_{2.5}$粒径较小，易阻塞肺细支气管及终末细支气管的腔隙，导致肺灌洗不彻底而使BALF中的细胞数减少；也可能是由于随着$PM_{2.5}$染毒浓度的增加，且$PM_{2.5}$的成分复杂，导致肺各级支气管及肺泡结构的破坏而引起BALF中细胞数减少。$PM_{2.5}$染毒的哮喘大鼠，支气管及血管周围有大量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞及中性粒细胞浸润，肺泡隔断裂，肺泡结构破坏；$PM_{2.5}$染毒的哮喘大鼠的嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞百分比明显高于哮喘组。嗜酸性粒细胞是支气管哮喘气道炎症的关键效应细胞，激活后不仅释放许多介质和细胞因子参与炎症反应，而且释放的细胞毒性物质可引起气道上皮损伤[12]。

Kohanbash等[13]的研究发现*miRNA*和*STAT*之间可以相互调控，而它们之间的调控作用可能会对免疫细胞有促进或抑制作用。Malmhall等[14]研究表明，在过敏原致敏的野生型小鼠肺组织中，*miR155*的表达量明显增加。Kuo等[15]研究发现，*miR155*的表达量在哮喘小鼠的肺组织中明显高于非哮喘的正常小鼠。于新怀等[16]研究表明，由OVA致敏和激发的哮喘组大鼠与对照组大鼠相比，气道和肺组织中STAT6蛋白表达明显增加。本研究发现$PM_{2.5}$染毒的哮喘大鼠肺组织中*miR155*及*STAT6*基因的表达量高于哮喘组及对照组，与上述研究结果相一致。本实验*miR155*与*STAT6*的相关性分析发现，相关系数r=0.843，说明*miR155*和*STAT6*明显相关。*miR155*作用于IL-13Rα的3'-UTR区，*IL-4*和*IL-13*绑定到II型受体启动信号级联放大而引起STAT6蛋白的磷酸化和活化[17]。Litvinov等[18]的研究表明，STAT6蛋白的表达和Th2型细胞相关。STAT6蛋白是Th2细胞特异性的转录因子，被IL-4、IL-13等细胞因子激活后促使Th2细胞的增殖、分化，导致Th2细胞功能亢进，而Th2细胞功能亢进在哮喘的发病机制中起到重要作用。肺上皮细胞中STAT6蛋白的表达对IL-13引起的哮喘症状是必不可少的[19]。Brightling等[20]研究发现，*IL-13*与基因多态性的关联进一步证实了其在哮喘发病中的关键作用，细胞因子IL-13在哮喘中表达增加，其生物学效应主要表现为气道炎症。在本研究中，$PM_{2.5}$染毒的各组哮喘大鼠BALF中IL-13水平及大鼠肺组织*IL-13*基因表达量增高不明显，这可能与样本数量少，且IL-13属于分泌型蛋白，基因表达量低有关。

综上所述，*miR155*与*STAT6*可能在$PM_{2.5}$加重哮喘的过程中起一定作用，而且*miR155*与*STAT6*之间可能相关，为哮喘加重的机制和治疗提供了新思路。

参考文献

[1] Ostro B，Broadwin R，Green S，et al. Fine Particulate air pollution and mortality in nine california counties：results from CALFINE [J]. Environ Health Perspect，2006，114（1）：29-33.

[2] Li S，Batterman S，Wasilevich E，et al. Association of daily asthma emergency department visits and hospital admissions with ambient air pollutants among the pediatric Medicaid population in Detroit：time-series and time-stratified case-crossover analyses with threshold effects [J]. Environ Res，2011，111（8）：1137-1147.

[3] Lee J U，Kim J D，Park C S. Gene-environment interactions in asthma：genetic and epigenetic effects [J]. Yonsei Med J，2015，56（4）：877-886.

[4] 马晓燕，张志红. $PM_{2.5}$与哮喘关系的研究进展 [J]. 环境与职业医学，2015，32（3）：279-283.

[5] Okada H，Kohanbash G，Lotze M T. MicroRNAs in immune regulation—opportunities for cancer immunotherapy [J]. Int J Biochem Cell Biol，2010，42（8）：1256-1261.

[6] Thai T H，Calado D P，Casola S，et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155 [J]. Science，2007，316（5824）：604-608.

[7] 李昌崇，叶乐平，陈小芳，等. 哮喘大鼠信息传递与转录活化因子6的表达和地塞米松对其表达的影响 [J]. 中华儿科杂志，2005，43（7）：521-525.

[8] 廖兴娟，朱晓萍，李敬风，等. 贵阳地区哮喘儿童IL-4-590C/T、IL-13-1112C/T、IL-4RαQ576R基因多态性分析 [J]. 中国免疫学杂志，2014，30（4）：523-527.

[9] 李瑞金. 二氧化硫对某些哮喘相关基因表达的影响 [D]. 太原：山西大学，2007.

[10] 刘杰静，张志红，赵莹，等. 交通相关$PM_{2.5}$对大鼠脾脏凋亡信号的影响 [J]. 中国预防医学杂志，2012，13（2）：81-83.

[11] 徐建军. 太原市交通相关$PM_{2.5}$的化学组成、来源及对人群心肺功能的健康影响 [D]. 太原：山西医科大学，2013.

[12] 刘燕，冯旰珠，杜强，等. 短期暴露于不同剂量细颗粒物对哮喘小鼠气道炎症的影响 [J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2015，35（10）：1364-1368.

[13] Kohanbash G，Okada H. MicroRNAs and STAT interplay [J].

Semin Cancer Biol, 2012, 22 (1) : 70-75.

[14] Malmhall C, Alawieh S, Lu Y, et al. MicroRNA-155 is essential for T (H) 2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133 (5) : 1429-1438.e7.

[15] Kuo YC, Li YSJ, Zhou J, et al. Human mesenchymal stem cells suppress the stretch-induced inflammatory miR-155 and cytokines in bronchial epithelial cells [J]. PLoS One, 2013, 8 (8) : e71342.

[16] 于新环, 王淑秋. 布地奈德对哮喘大鼠支气管Eos和STAT6表达的调控作用 [J]. 黑龙江医药, 2013, 26 (1) : 113-115.

[17] Martinez-Nunez RT, Louafi F, Sanchez-Elsner T. The interleukin 13 (IL-13) pathway in human macrophages is modulated by microRNA-155 via direct targeting of interleukin 13 receptor α1 (IL13Rα1) [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (3) : 1786-1794.

[18] Litvinov I V, Cordeiro B, Fredholm S, et al. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines [J]. Cell Cycle, 2014, 13 (18) : 2975-2982.

[19] Walker W, Healey G D, Hopkin J M. RNA interference of STAT6 rapidly attenuates ongoing interleukin-13-mediated events in lung epithelial cells [J]. Immunology, 2009, 127 (2) : 256-266.

[20] Brightling C E, Saha S, Hollins F. Interleukin-13 : prospects for new treatments [J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40 (1) : 42-49.

(**收稿日期**：2016-08-01；**录用日期**：2017-01-17)

(英文编辑：汪源；编辑：洪琪；校对：陈姣)

(上接第238页)

变化的关联性分析 [D]. 上海：复旦大学, 2012.

[7] 张宜升. 济南市空气污染对人群健康的影响研究 [D]. 济南：山东大学, 2008.

[8] 张秉玲, 牛静萍, 曹娟, 等. 兰州市大气污染与居民健康效应的时间序列研究 [J]. 环境卫生学杂志, 2011, 1 (2) : 1-6.

[9] 张江华, 郭常义, 许慧慧, 等. 上海市大气污染与某医院呼吸系统疾病门诊量关系的时间序列研究 [J]. 环境与职业医学, 2014, 31 (11) : 846-851.

[10] 王艳, 张宜升, 李欣鹏. 济南城区空气污染对呼吸道疾病门诊量的影响 [J]. 中国环境科学, 2008, 28 (6) : 571-576.

[11] Pudpong N, Hajat S. High temperature effects on out-patient visits and hospital admissions in Chiang Mai, Thailand [J]. Sci Total Environ, 2011, 409 (24) : 5260-5267.

[12] Jacobson Lda S, Hacon Sde S, de Castro H A, et al. Acute effects of particulate matter and black carbon from seasonal fires on peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian Amazon [J]. PLoS One, 2014, 9 (8) : e104177.

[13] Darrow L A, Klein M, Flanders W D, et al. Air pollution and acute respiratory infections among children 0-4 years of age : an 18-year time-series study [J]. Am J Epidemiol, 2014, 180 (10) : 968-977.

[14] Weichenthal S, Hatzopoulou M, Goldberg M S. Exposure to traffic-related air pollution during physical activity and acute changes in blood pressure, autonomic and micro-vascular function in women : a cross-over study [J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11 : 70.

(**收稿日期**：2016-07-05；**录用日期**：2016-12-05)

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：丁瑾瑜)