

## 神经生长因子及其受体在哮喘大鼠肺组织的变化 以及对气道炎症的影响

欧阳若芸<sup>1,2</sup>, 胡成平<sup>1,\*</sup>, 朱锦琪<sup>1</sup>, 黄信刚<sup>2</sup>

(1. 中南大学湘雅医院呼吸内科, 长沙 410008; 2. 中南大学湘雅二医院呼吸内科, 长沙 410011)

**[摘要]** 目的:探讨神经生长因子(NGF)和其受体酪氨酸激酶受体A(trkA)和总神经营养因子受体(p75)变化对哮喘大鼠气道炎症的影响。方法:通过鸡卵蛋白致敏激发建立哮喘模型,并将32只SD大鼠随机分为4组:正常对照组、哮喘组、外源性NGF干预组(NGF组)及抗NGF抗体干预组(抗NGF组)。各组测定支气管肺泡灌洗液(BALF)总细胞及细胞分类计数,并行支气管肺组织切片HE染色观察病理改变;通过逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)半定量检测哮喘组和对照组肺组织NGF mRNA,4组肺组织trkA和p75 mRNA表达变化。结果:哮喘组与对照组比较,BALF总细胞计数、嗜酸性粒细胞(Eos)计数及淋巴细胞(Lym)计数显著增多(均 $P < 0.001$ ),支气管肺组织炎症表现显著;肺组织NGF mRNA及trkA和p75 mRNA表达明显增强(均 $P < 0.01$ );哮喘组NGF mRNA与BALF细胞总数、Lym数呈正相关(均 $P < 0.001$ )。NGF组与哮喘组比较,BALF总细胞、Eos及Lym计数均显著增多(均 $P < 0.01$ ),支气管肺组织炎症表现更为显著,p75和trkA mRNA表达明显增强(均 $P < 0.05$ )。抗NGF组与哮喘组比较,BALF总细胞、Eos及Lym计数显著减少(均 $P < 0.001$ ),支气管肺组织炎症表现显著减轻,p75和trkA mRNA表达明显减弱(均 $P < 0.01$ )。结论:致敏哮喘大鼠肺组织内NGF mRNA表达水平显著增高,并与气道炎症密切相关;NGF上调trkA和p75 mRNA表达,从而增强NGF的功能效应,共同参与哮喘的气道神经源性炎症。

**[关键词]** 哮喘; 神经生长因子; p75; trkA

**[中图分类号]** R562.25

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1672-7347(2005)06-0660-06

## Changes of nerve growth factor and its receptors in the lung tissues in asthmatic rats and their effects on the airway inflammation

OU YANG Ruo-yun<sup>1,2</sup>, HU Cheng-ping<sup>1,\*</sup>, ZHU Jin-qi<sup>1</sup>, HUANG Xin-gang<sup>1,2</sup>

(1. Department of Respiratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;

2. Department of Respiratory Medicine, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**Abstract: Objective** To determine the expression of nerve growth factor (NGF), tyrosine kinase receptor A (trkA), and pan-neurotrophin receptor (p75) in the lung tissues in asthmatic rats, and to explore their effects on the airway inflammation. **Methods** Thirty-two SD rats were randomly divided into 4 groups: the control, asthma, NGF and anti-NGF groups. The asthmatic model was established by the inhalation and injection of ovalbumin. The total cell count and differential cell count in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were performed. The pathologic changes in the lung tissues of the 4 groups was detected by HE staining. The NGF mRNA expression in the lung tissues of the asthma and control groups was determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The changes of trkA and p75 mRNA expressions in the lung tissues in the 4 groups were also investigated by RT-PCR. **Results** Compared with the control group, the BALF total cell, the BALF eosinophils (Eos), and the BALF lymphocytes (Lym) significantly increased (All  $P < 0.001$ ) in the asthma group; and the lung tissues of the asthma group had more infiltrating inflammatory cells. Not only the expression of NGF mRNA, but also

收稿日期: 2005-05-11 作者简介: 欧阳若芸(1973-),女,湖南道县人,副主任医师,博士,主要从事支气管哮喘方面的研究。

\*通讯作者, E-mail: huchengp28@hotmail.com

基金项目: 湖南省卫生厅科研基金(B2003-035)

so its receptors *trkA* and *p75* mRNA in the lung tissues were significantly higher in the asthma group than those in the control group (All  $P < 0.01$ ). Positive correlation was found between the expression of *NGF* mRNA and the BALF total cell, the BALF Lym in the asthma group. Compared with the asthma group, the total cell, the Eos, and the lym in BALF in the NGF group significantly increased (All  $P < 0.01$ ), and the lungs of the NGF group had apparent inflammatory changes. The expressions of *p75* and *trkA* mRNA were enhanced significantly (All  $P < 0.05$ ). Compared with the asthma group, the total cell, the Eos, and the lym in BALF in the anti-NGF group significantly decreased (All  $P < 0.001$ ), and the lungs of the anti-NGF group showed alleviative inflammatory changes. The expressions of *p75* and *trkA* mRNA significantly decreased (All  $P < 0.01$ ). **Conclusion** In lungs of asthmatic rats, the elevated expression of *NGF* mRNA is closely related to the airway inflammation. NGF can upregulate the expressions of *p75* and *trkA* mRNA in asthmatic rats, and then may promote their role in the airway neuronal inflammation in asthma.

**Key words:** asthma; nerve growth factor; *p75*; *trkA*

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2005, 30(6): 0660-06]

哮喘是一种由多种炎症细胞、细胞组分及神经递质参与的气道慢性非特异性炎症。近年来随着对哮喘肺内自主神经系统功能紊乱的深入研究,气道神经源性炎症(airway neurogenic inflammation)作为哮喘发病机制中的新观点也逐渐受到关注,而在气道神经源性炎症中起到重要调控作用的神经生长因子(nerve growth factor, NGF)也成为学者们研究的热点之一。NGF是神经营养因子家族中的重要成员,它对神经元的生长、分化起到十分重要的调控作用,NGF的生物学效应需要通过与酪氨酸激酶受体A (tyrosine kinase receptor A, *trkA*)、与总神经营养因子受体(pan-neurotrophin receptor, *p75*)结合而产生<sup>[1]</sup>。有研究提示,NGF作为神经可塑性(neuronal plasticity)的调控因子,通过诱导神经源性炎症反应参与哮喘发病机制中<sup>[2]</sup>。为深入探讨哮喘中NGF及其受体在哮喘中的变化,以及对哮喘气道神经源性炎症的影响,笔者选择SD大鼠支气管哮喘模型,采用逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)对哮喘大鼠肺组织的NGF及其受体信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)表达进行半定量测定;并观察外源性NGF和抗NGF抗体体内干预对哮喘大鼠的气道炎症的影响,以及NGF受体*trkA*和*p75* mRNA表达。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 32只雄性SD大鼠由湘雅医学院动物室提供,月龄4~6周,质量150~230g,饲养一周后再建立大鼠哮喘模型。

1.1.2 主要试剂 鸡卵蛋白(ovalbumin, OVA)及大鼠NGF-7S购于美国Sigma公司;灭活百日咳杆菌疫苗购于武汉生物制品研究所;抗大鼠NGF抗体购于美国R&D Systems公司;Trizol试剂购于美国Molecular Research Center;逆转录试剂盒及Taq DNA聚合酶试剂均购于Fementas公司。

1.1.3 仪器 PE4500 PCR热循环仪购于Sigma公司;Avant 30低温高速离心机和Du-70全自动紫外分光光度计购于Beckman公司,Eagle Eye型分析仪处理系统购于Applied System公司产品。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组及哮喘模型的建立 大鼠按随机数字表法分为4组,每组8只。哮喘组:每只大鼠腹腔内注射抗原液1mL(其中含OVA 100mg,灭活百日咳杆菌疫苗 $5 \times 10^9$ 个和氢氧化铝干粉100mg)致敏,2周后开始用每日给予1%OVA超声雾化吸入60min激发哮喘,连续2周,建立哮喘模型<sup>[3]</sup>;对照组予等量生理盐水代替抗原液于大鼠腹腔内注射,等量生理盐水代替OVA雾化吸入;NGF组在建模的第14天末次激发后立即于腹腔内注射NGF-7S(80ng/kg)<sup>[4]</sup>;抗NGF抗体组在建模激发的第1天开始每次激发前3h于腹腔内注射抗大鼠NGF抗体(稀释度1:1000,终浓度:0.1mg/L,每只大鼠4mL/kg体质量),共14d<sup>[4]</sup>。

1.2.2 支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的收集 末次激发后24h,各组大鼠予10%水合氯醛(3.5mL/kg)腹腔内注射麻醉,将大鼠平放于手术台上,开胸分离气管,将气管连同左右肺游离出置于台上,手术钳夹住右主支气管,用适合管径的塑料管行气管插管至左主支气管,手术线

扎紧。左侧肺每次采用 5 mL 无菌注射器予磷酸盐生理盐水缓冲液(phosphate buffered saline solution, PBS) 2 mL 行支气管肺泡灌洗, 留置 1 min 后注射器回抽 BALF 并收集, 重复 3 次, 注入总量 6 mL, 经过滤不锈钢筛网过滤于洁净离心管, 回收计量, 总回收率 50% ~ 90%。取 50  $\mu$ L BALF 用 1% 冰醋酸稀释至 100  $\mu$ L 计数有核细胞总数。离心(2 000 r/min  $\times$  10 min), 弃上清, 细胞沉淀涂片, 吹干后用瑞氏吉姆萨(Wright-Giemsa)染色, 油镜下计数 200 个细胞行细胞分类计数。

1.2.3 支气管肺组织病理检测 取大鼠肺右上叶置于 4% 多聚甲醛固定 12 h, 常规石蜡包埋切片, HE 染色, 以备镜下观察支气管肺组织病理特征。

1.2.4 RT-PCR 方法检测肺组织 NGF 和 *trkA*, *p75* mRNA 表达 取大鼠肺右下叶(共两叶)分别放入冷冻管置液氮罐中保存以行 RT-PCR 检测。其中哮喘组和对照组检测 NGF 及其受体 mRNA 表达, 而 4 组均检测 *trkA* 和 *p75* mRNA 表达。以  $\beta$ -actin 为内参照, 采用半定量 PCR 检测 mRNA 表达水平。根据 GenBank 序列设计引物(表 1)。

使用 Trizol 试剂从肺组织匀浆中抽提总 RNA。2  $\mu$ g RNA 经 Oligo(dT)引物和 AMV 逆转录酶合成 cDNA。2  $\mu$ L cDNA 样品加入 10  $\times$ PCR 标准缓冲液 2.5  $\mu$ L, 10 mmol/L 的 dNTPs 0.5  $\mu$ L, 10  $\mu$ mol/L 上下游引物各 1  $\mu$ L, 25 mmol/L 氯化镁(MgCl<sub>2</sub>) 2  $\mu$ L, 1 U/ $\mu$ L Taq DNA 聚合酶 1  $\mu$ L, 加 DEPC 至总反应体系 25  $\mu$ L。PCR 反应条件: 94  $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 51  $^{\circ}$ C 退火 45 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 35 个循环, 72  $^{\circ}$ C 延伸 10 min。扩增产物在 1.5% 琼脂糖凝胶中电泳后, 将凝胶在 Eagle Eye 图像处理系统上分析出每个 PCR 扩增产物 DNA 带的吸光度(A)值, 以  $\beta$ -actin PCR 产物的 A 值为内对照, 其他 PCR 产物与  $\beta$ -actin A 值的百分比(%)对 mRNA 的含量行半定量分析。

表 1 RT-PCR 扩增引物

目的基因	引物序列	产物长度 (bp)
NGF	上游引物: 5'-TCCAGGTGCA TAGCGTAA TG-3	376
	下游引物: 5'-CTCCGGTGA GTCCGTGTGAA-3	
<i>p75</i>	上游引物: 5'-AAGCGTGA GGA GGTA GA GAA-3	301
	下游引物: 5'-A GAACA TCA GTCGTCGGAA T-3	
<i>trkA</i>	上游引物: 5'-CACCA GTGA TCTCAA CAA GA-3	399
	下游引物: 5'-GTTGA ACTCAA AAA GGGTTGT-3	
$\beta$ -actin	上游引物: 5'-ACCCACACTGTGCCCA TCTAT-3	618
	下游引物: 5'-GGACTCA TCGTACTCTGCTIG-3	

1.3 统计学处理 mRNA 表达以目的基因 /  $\beta$ -ac-

tin A 值的百分比(%)表示。所有统计数据用 SPSS12.0 统计软件处理。数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多样本均数比较及两两比较分别采用 *F* 检验和 *t* 检验。相关分析采用 Pearson 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 各组大鼠症状 雾化吸入 2 周后, 对照组大鼠无明显呼吸系统的异常症状; 哮喘组大鼠在抗原激发 30 ~ 60 min 后可出现呼吸急促、腹肌收缩、轻度发绀、行动迟缓及反应迟钝等; NGF 组大鼠较哮喘组上述表现更为明显; 抗 NGF 组较哮喘组大鼠上述症状明显减轻。

2.2 各组大鼠 BALF 总细胞计数及细胞分类计数 BALF 的细胞分类主要为肺泡巨噬细胞, 其次为中性粒细胞, 淋巴细胞; 正常对照组及抗 NGF 组 BALF 中未见嗜酸性粒细胞, 但在哮喘组和 NGF 组大鼠可见到。BALF 总细胞计数及各分类细胞计数哮喘组明显高于正常对照组, NGF 组又明显高于哮喘组, 抗 NGF 组则明显低于哮喘组(表 2)。

2.3 各组支气管肺组织病理表现 对照组大鼠支气管及肺泡结构基本正常, 支气管管壁无明显炎性细胞浸润, 未见嗜酸性粒细胞(图 1A)。哮喘组大鼠支气管管壁周围有较多淋巴细胞浸润, 有嗜酸性粒细胞浸润; 还可见支气管气道上皮脱落, 杯状细胞增生, 黏液栓增多等变化(图 1B)。NGF 组大鼠支气管管壁的炎性细胞浸润程度较哮喘组更为明显(图 1C)。而抗 NGF 抗体组肺组织病理改变程度较哮喘组明显减轻(图 1D)。

2.4 哮喘组和对照组大鼠肺组织 NGF mRNA 表达 正常对照组的大鼠肺组织中 NGF mRNA 相对表达量为 (51.8  $\pm$  12.3)%, 哮喘组为 (90.4  $\pm$  7.6)%, 与对照组相比, 哮喘组 NGF mRNA 显著升高 (P < 0.001)(图 2)。哮喘组 NGF mRNA 表达与 BALF 细胞总数 (r = 0.986, P < 0.001) 和淋巴细胞数 (r = 0.983, P < 0.001) 均呈正相关。

2.5 4 组大鼠肺组织 NGF 受体 *p75*, *trkA* mRNA 的表达变化 与正常对照组相比, 哮喘组大鼠肺组织的 *p75*, *trkA* mRNA 表达均明显增高 (P < 0.01); NGF 组又较哮喘组明显增高 (P < 0.05); 而抗 NGF 组较哮喘组显著减弱 (P < 0.01)(表 3)。图 3A, 3B 分别为 4 组大鼠肺组织 *p75*, *trkA* mRNA 的 RT-PCR 产物电泳分析图。

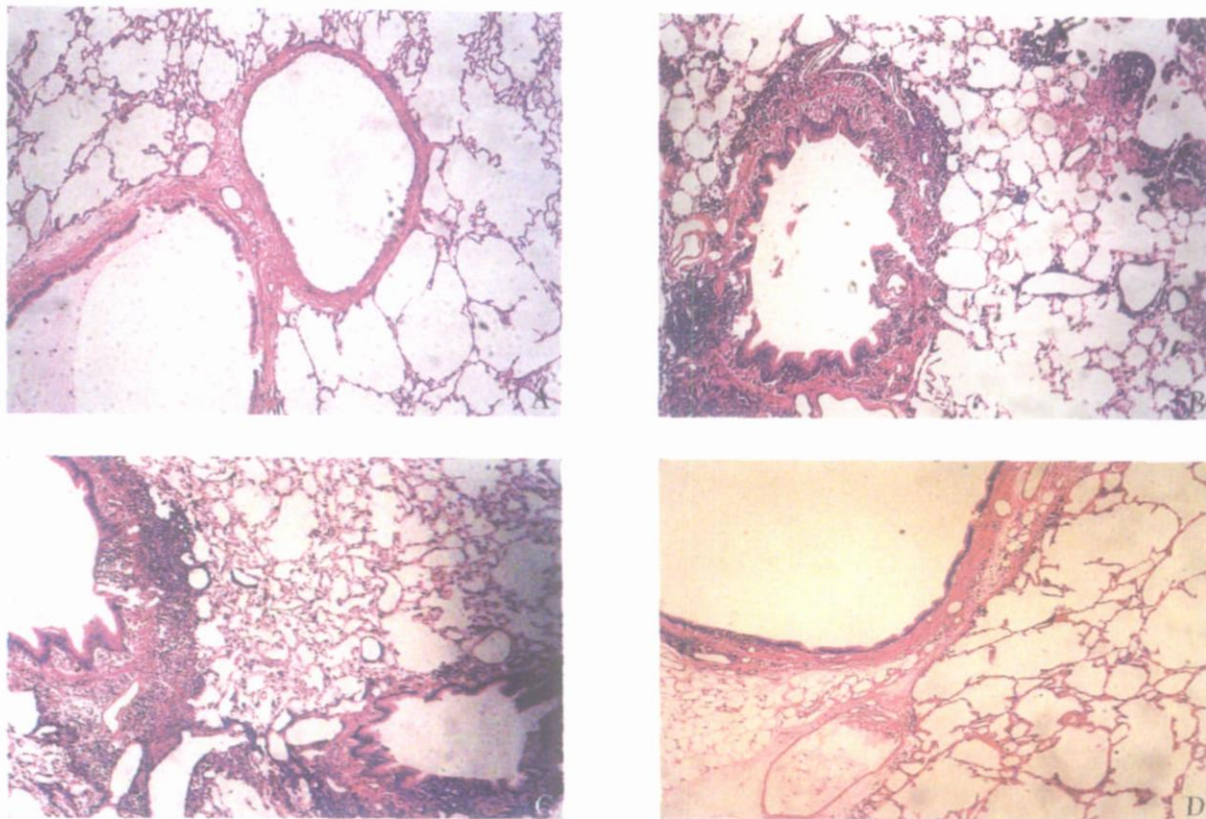


图 1 各组大鼠支气管肺组织的病理表现 (HE ×100) A:正常对照组;B:哮喘组;C:NGF组;D:抗 NGF组

Fig 1 Pathological features of bronchoalveolar tissues in the 4 groups (HE ×100) A: Control group; B: Asthma group; C: NGF group; D: Anti-NGF group

表 2 4组大鼠 BALF的细胞总数及细胞分类计数 ( $\bar{x} \pm s$  ×10<sup>5</sup> /L)

组 别	n	细胞总数	嗜酸性粒细胞	巨噬细胞	中性粒细胞	淋巴细胞
对照组	8	33.3 ±4.8	0	24.9 ±3.8	4.4 ±0.8	3.9 ±0.7
哮喘组	8	104.0 ±6.9 <sup>##</sup>	1.4 ±0.1 <sup>##</sup>	76.8 ±5.2 <sup>##</sup>	10.4 ±1.3 <sup>##</sup>	15.3 ±1.8 <sup>##</sup>
NGF组	8	123.7 ±6.6 <sup>**</sup>	1.9 ±0.2 <sup>**</sup>	88.7 ±5.9 <sup>**</sup>	12.1 ±1.5 <sup>*</sup>	21.0 ±1.5 <sup>**</sup>
抗 NGF组	8	42.0 ±3.4 <sup>**</sup>	0 <sup>**</sup>	31.8 ±2.7 <sup>**</sup>	5.5 ±0.8 <sup>**</sup>	4.8 ±0.9 <sup>**</sup>

与哮喘组比较, \* P < 0.05, \*\* P < 0.01;与对照组比较, ## P < 0.01

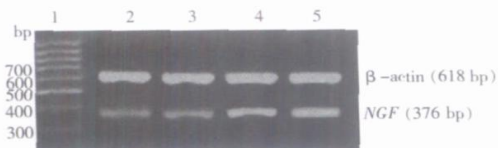


图 2 对照组和哮喘组大鼠肺组织 NGF mRNA 的 RT-PCR 产物电泳分析图

Fig 2 Electropherogram of NGF mRNA of the lung tissues in the rats of the control and asthma groups 1: 100 bp DNA marker; 2, 3: Control groups; 4, 5: Asthma groups

表 3 4组大鼠肺组织 p75和 trkA mRNA 表达 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

组 别	n	p75 mRNA	trkA mRNA
对照组	8	54.5 ±6.72	2.3 ±4.8
哮喘组	8	72.8 ±9.9 <sup>*</sup>	44.5 ±6.5 <sup>**</sup>
NGF组	8	83.4 ±9.5 <sup>#</sup>	53.6 ±8.5 <sup>#</sup>
抗 NGF组	8	56.3 ±6.6 <sup>##</sup>	24.0 ±5.0 <sup>##</sup>

与对照组比较, \*\* P < 0.01;与哮喘组比较, # P < 0.05, ## P < 0.01

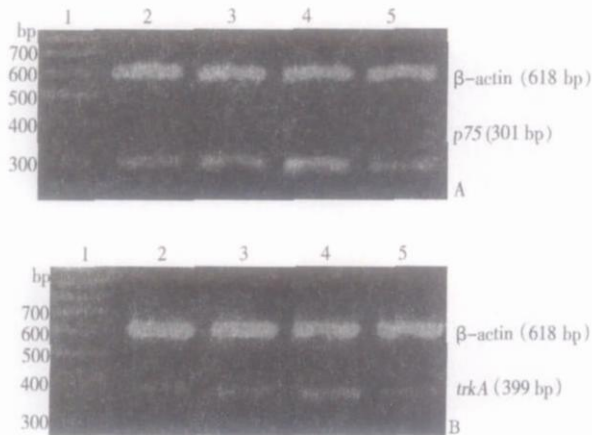


图3 4组大鼠肺组织 *p75* 和 *trkA* mRNA 的 RT-PCR 产物电泳分析图  
A: *p75* mRNA; B: *trkA* mRNA

Fig 3 Electrophoretogram of *p75* and *trkA* mRNA of the lung tissues in the rats of the 4 groups A: *p75* mRNA; B: *trkA* mRNA 1: 100 bp DNA marker; 2: Control group; 3: Asthma group; 4: NGF group; 5: Anti-NGF group

### 3 讨 论

本实验在以前的 Wistar 大鼠哮喘模型制备成功的基础上<sup>[3]</sup>,选择 SD 大鼠作为构建哮喘模型的实验动物, OVA 为致敏和激发的过敏原,将每次激发时间从 30 min 延长至 60 min。通过对模型动物的症状观察、支气管肺泡灌洗液总细胞和炎症细胞分类计数分析,以及支气管肺组织病理变化的观察,笔者发现采用 SD 大鼠可以成功复制过敏性哮喘模型。

NGF 在 50 年前被 Levi Montalcini<sup>[5]</sup>首次发现,是第一个被发现的神经营养因子。除了对神经生长有促进作用外,愈来愈多的证据证明 NGF 还参与其他病理生理进程。1996 年, Bonini 等<sup>[6]</sup>首次研究 NGF 与哮喘的关系,结果发现, NGF 蛋白水平在哮喘患者的血清中明显高于正常对照组;过敏性哮喘又较非过敏性哮喘 NGF 血清水平高; NGF 血清水平与总 IgE 血清值呈正相关。进一步研究发现,无论是哮喘动物模型还是人类哮喘患者,在过敏原刺激后, BALF 的 NGF 水平均有明显的增高<sup>[7, 8]</sup>,提示:哮喘中循环水平的 NGF 升高源于肺局部的 NGF 升高。Noga 等<sup>[9]</sup>发现这种升高的 NGF 水平通过吸入糖皮质激素的抗炎治疗可明显下降。Olgart Hoglund 等<sup>[10]</sup>首次以免疫组化定位人类哮喘气道中 NGF 的来源,结果发现:哮喘患者 BALF 中升高的 NGF 可能源于气道结构细胞在炎症环境中产生的 NGF 增多,以及源于支气管黏膜下层浸润的炎症细胞的增加。笔者的实验资料显示,哮喘大鼠肺组织 NGF mRNA 的转录水平明显增高;而且哮喘组中 NGF mRNA 表达与 BALF 的炎症细胞总计数和淋巴细胞计数均呈

正相关;深入研究发现阻断内源性 NGF 或予外源性 NGF 干预可分别使哮喘大鼠的气道炎症显著减轻或加重。我们前期在呼吸合胞病毒感染的大鼠动物试验中,发现抗 NGF 抗体可抑制神经源性的气道血浆外渗<sup>[4]</sup>。结合前期实验与本实验结果可以证实:肺组织局部 NGF mRNA 表达的增高与哮喘的发生发展,以及气道炎症程度密切相关; NGF 主要通过调控哮喘的气道神经源性炎症,参与哮喘的发病机制。

NGF 对神经细胞和非神经细胞产生功能效应均由细胞表面的两类受体的活性来调控,即 *trkA* 和 *p75*<sup>[11]</sup>。绝大部分有关 NGF 受体和信号传导通路的研究结果都是在神经细胞模型和肿瘤细胞体外研究中得到。迄今,在一些非神经细胞,尤其是肺和气道的结构和炎症浸润细胞中,上述研究还非常少。De Vries 等<sup>[11]</sup>研究发现,在 OVA 致敏和激发的哮喘豚鼠中,体内阻抗 *trkA* 对豚鼠的支气管收缩无影响,因此推论在哮喘中 NGF 与 *p75* 而非 *trkA* 结合对气道高反应性起作用; Kerzel 等<sup>[12]</sup>也发现哮喘中 NGF 调控的神经源性炎症在很大程度上依赖于 *p75* 表达水平。但最近一项研究发现,予体内 NGF 干预后, *trkA* 和 P 物质 (substance P, SP) 在支配小鼠下呼吸道神经纤维的迷走神经元中的蛋白表达均增强,提示 NGF 受体 *trkA* 在 SP 参与启动的气道神经源性炎症中仍起重要的介导作用<sup>[13]</sup>。而笔者的实验发现:在哮喘大鼠肺组织中, NGF 受体 *trkA* 和 *p75* mRNA 表达均较正常对照组增高,提示无论肺组织 *trkA* 和 *p75* mRNA 表达增高来源于何处,它们都可能在 NGF 调控的气道神经源性炎症中起重要作用,这是由于在哮喘中,增多的 NGF 必须与增多的受体结合才能发挥其增强的生物学效应。进一步对哮喘大鼠予外源性 NGF 干预,发现伴随着哮喘大鼠气道炎症的增加, NGF 受体 *trkA* 和 *p75* mRNA 表达均明显增强;而予抗 NGF 抗体阻断内源性 NGF 后,伴随着哮喘大鼠气道炎症程度的减弱, *trkA* 和 *p75* mRNA 表达均明显减弱。虽然调控 NGF 受体表达的精确分子机制未完全清楚,但这些研究结果至少可以明确,在哮喘中,表达增强的 NGF 可能通过某种机制,以正反馈形式促进其受体 *trkA* 和 *p75* mRNA 表达,并与之相互结合,由此增强 NGF 的生物学活性,共同调控哮喘的气道神经源性炎症的上游机制。

#### 参考文献:

- [1] Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1996, 19: 289-317. (Review)
- [2] Braun A, Lommatzsch M, Renz H. The role of neurotrophins in allergic bronchial asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30 (2): 178-

186

- [3] 林敏娟,胡成平,吴鄂生,等.支气管哮喘大鼠肺组织中白血病抑制因子的表达变化[J].中华结核和呼吸杂志,2003,26(11):727-728.
- [4] Hu CP, Katrin W, Alexander A, et al Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283(2): L494-L502.
- [5] LeviMontalcini R. The nerve growth factor 35 years later[J]. *Science*, 1987, 237(4819): 1154-1162.
- [6] Bonini S, Lambiase A, Bonini S, et al Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(20): 10955-10960.
- [7] Virchow JC, Julius P, Lommatzsch M, et al Neurotrophins are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(6): 2002-2005.
- [8] Braun A, Lommatzsch M, Lewin GR, et al Neurotrophins: a link between airway inflammation and airway smooth muscle contractility in asthma? [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999, 118(2-4): 163-165.
- [9] Noga O, Hanf G, Schaper C, et al The influence of inhalative corticosteroids on circulating nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in allergic asthmatics[J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(12): 1906-1912.
- [10] Olgart Hoglund C, de Blay F, Oster JP, et al Nerve growth factor levels and localisation in human asthmatic bronchi[J]. *Eur Respir J*, 2002, 20(5): 1110-1116.
- [11] De Vries A, Engels F, Henricks PA, et al Antibodies directed against nerve growth factor inhibit the acute bronchoconstriction due to allergen challenge in guinea-pigs[J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(2): 325-328.
- [12] Kerzel S, Path G, Nockher WA, et al Pan-neurotrophin receptor p75 contributes to neuronal hyperreactivity and airway inflammation in a murine model of experimental asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28(2): 170-178.
- [13] Dinh QT, Groneberg DA, Peiser C, et al Nerve growth factor-induced substance P in capsaicin-insensitive vagal neurons innervating the lower mouse airway[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(9): 1474-1479.

(本文编辑 陈丽文)

## 欢迎订阅

### 《中南大学学报(医学版)》

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》,为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。该刊为中国科技论文统计源期刊、中国生物医学核心期刊及中国期刊方阵的“双效期刊”;多次被国家和省部级新闻和出版部门评为优秀科技期刊;2004年又获教育部全国高校优秀科技期刊(A类期刊)评比二等奖;并已进入美国医学索引(M, MEDLINE),荷兰医学文摘(EM),美国化学文摘(CA),美国生物学文摘(BA),中国科学引文索引(CSCD,核心库),台湾华艺 CEPS中文电子期刊等多家国际国内知名检索系统。

本刊创刊于1958年,为双月刊,铜版纸彩色印刷,逢双月月末出版,A4开本,国内外公开发行。定价:10元,国内统一刊号:CN43-1427/R,国际标准刊号:ISSN 1672-7347;国内邮发代号:42-10,国外邮发代号:BM422;各地邮局(所)均可订阅,漏订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

#### 欢迎投稿

#### 欢迎订阅

地址:湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院75号信箱

邮编:410078

电话:0731-4805495; 0731-4805496

传真:0731-4804351

E-mail: xyxb@xysm.net; xyxb2005@126.com

Http://hnykdx.periodical.net.cn; Http://xybx.xysm.net