# 哮喘大鼠肺组织 5 – 脂氧合酶 mRNA，15 – 脂氧合酶 mRNA 表达失衡

陈泗虎 革丽莎 王小明 李昌崇

**摘 要 目的** 观察哮喘大鼠肺组织中 5 – LO 和 15 – LO 的表达情况，与血清 IgE、LXA4 之间的关系，以及地塞米松对其表达的影响，明确哮喘大鼠肺组织中是否存在 5 – LO mRNA，15 – LO mRNA 表达失衡，并探讨其在哮喘病理生理中的意义。**方法** 将 21只雄性 Sprague – Dawley（SD）大鼠随机分为 3 组，即正常对照组、哮喘组和地塞米松组，每组各 7 只。采用鸡卵清白蛋白（OVA）致敏、激发，建立支气管哮喘大鼠气道炎症模型，RT – PCR 法检测各组大鼠肺组织 5 – LO mRNA，15 – LO mRNA 表达水平；酶联免疫吸附实验（ELISA）测定血清脂氧素 $A_4$（lipoxin$A_4$，$LXA_4$）及 OVA 特异性 IgE 蛋白含量。**结果** 5 – LO mRNA 在哮喘组（1.47 ± 0.25）明显高于正常对照组（0.46 ± 0.13），15 – LO mRNA 在哮喘组（0.63 ± 0.17）明显低于正常对照组（1.08 ± 0.39），$P$ 均 < 0.01。地塞米松干预后 5 – LO mRNA（0.62 ± 0.14）、15 – LO mRNA（0.96 ± 0.24）出现回复性调节，与哮喘组比较，差异有统计学意义（$P$ < 0.05），与正常对照组比较，差异无统计学意义。IgE 在哮喘组（86.36 ± 2.32nmol/ml）较正常对照组（13.06 ± 2.23nmol/ml）明显升高（$P$ < 0.01），地塞米松干预后为 44.48 ± 4.03nmol/ml，较哮喘组明显下降（$P$ < 0.01）。LXA4 在哮喘组（478.04 ± 89.73nmol/L）较正常对照组（382.68 ± 75.65nmol/L）和地塞米松组（393.68 ± 229.04nmol/L）有上升趋势，但差异无统计学意义（$P$ > 0.05）。相关性研究发现，5 – LO mRNA 水平与血清 IgE 含量呈显著正相关（$r$ = 0.793，$P$ < 0.001）；15 – LO mRNA 水平与血清 IgE 含量呈负相关（$r$ = – 0.604，$P$ < 0.005），且受 5 – LO 的影响；$LXA_4$ 与血清 IgE 含量无显著相关性。当 5 – LO mRNA/15 – LO mRNA < 1 时，$LXA_4$ 与 5 – LO mRNA/15 – LO mRNA 呈正相关（$r$ = 0.619，$P$ < 0.05）；而当 5 – LO mRNA/15 – LO mRNA > 1 时，$LXA_4$ 与 5 – LO mRNA/15 – LO mRNA 呈显著负相关（$r$ = – 0.879，$P$ < 0.01）。**结论** 在支气管哮喘大鼠肺组织中存在 5 – LO，15 – LO 表达失衡，这是导致高 IgE 水平以及脂氧素合成障碍的重要原因。地塞米松的抗炎作用部分通过调节 5 – LO，15 – LO 表达平衡实现。15 – LO 对 IgE 有负调节作用，可能与 $LXA_4$ 无关。

**关键词** 5 – 脂氧合酶 15 – 脂氧合酶 支气管哮喘 过敏性炎症 脂氧素

**中图分类号** R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.010

**Imbalance of 5 – Lipoxygenase，15 – Lipoxygenase in Lung of Asthmatic Rats.** *Chen Sihu，Ge Lisha，Wang Xiaoming，et al. Department of Pediatric the Second Affiliated Hospital and Yu Ying Children's Hospital of Wenzhou Medical University，Zhejiang 325017，China*

**Abstract Objective** To investigate the expression of 5 – lipoxygenase，15 – lipoxygenase in lung of asthmatic rats，and how dexamethasone effected it，and study the relationship between 5 – lipoxygenase，15 – lipoxygenase and allergy. **Methods** Twenty – seven male Sprague – Dawley（SD）rats were randomly divided into three groups，including the control group，asthma group，and dexamethasone（DXM）group. Asthma model rats were established by sensitization and challenging with ovalbumin. The production of 5 – LO，15 – LO mRNA in lung tissue were determined by reverse transcription – polymerase chain reaction（RT – PCR）. The production of $LXA_4$ and OVA – specific IgE in Serum were measured by ELISA. **Results** The levels of 5 – LO mRNA in the asthma group were higher than those of the control group，while DXM decreased the expression of 5 – LO mRNA. On the contrary，the levels of 15 – LO mRNA in the asthma group were lower than those of the control group，and DXM increased the expression of 15 – LO mRNA. The correlative analysis showed that there were significantly positive correlations between IgE and 5 – LO mRNA，which was opposite to IgE and 15 – LO mRNA. There was no relationship between $LXA_4$ and IgE. The scatter graph of $LXA_4$ and 5 – LO mRNA/15 – LO mRNA indicated that when 5 – LO mRNA/15 – LO mRNA was in one point，the $LXA_4$ got maximum. **Conclusion** The Imbalance of 5 – lipoxygenase，15 – lipoxygenase in lung of asthmatic rats is an important mechanism of bronchial asthma. DXM exerts some of its beneficial effects by adjusting the balance of 5 – lipoxygenase，15 – lipoxygenase in lung of asthmatic rats. 15 – LO may exert some beneficial effects in asthma，which is independent to

基金项目：国家自然科学基金资助项目（30973232）

作者单位：325027 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童急诊科（陈泗虎、革丽莎），儿童呼吸科（王小明、李昌崇）

通讯作者：李昌崇，电子信箱：wzlichch@21cn.com

LXA4. The Imbalance of 5 – lipoxygenase, 15 – lipoxygenase is bad to product $LXA_4$, which has maximum only when 5 – LO, 15 – LO achieve to Appropriate ratio.

**Key words**　5 – Lipoxygenase; 15 – Lipoxygenase; Bronchial asthma; Allergic inflammation; Lipoxion

5 – 脂氧合酶(5 – lipoxygenase, 5 – LO)和 15 – 脂氧合酶(15 – lipoxygenase, 15 – LO)是花生四烯酸代谢中关键的脂质过氧化物酶。一方面, 5 – LO 催化花生四烯酸生成半胱氨酰白三烯, 引起气道平滑肌收缩、气道黏液分泌增加、黏膜水肿、炎性细胞聚集及促进慢性哮喘患者的气道重塑[1]。另一方面, 15 – LO 和 5 – LO 通过跨细胞作用共同参与脂氧素(lipoxins, LXs, 包括 $LXA_4$、$LXB_4$ 及其衍生物)的合成, 在体内起广泛的抗炎促消退作用[2,3]。目前认为, 脂氧素的合成不足是哮喘气道炎症持续存在的重要原因[4,5]; 因而, 推测 5 – LO, 15 – LO 表达失衡是导致脂氧素合成障碍, 以及哮喘不同阶段病理生理改变的重要因素。本研究通过观察 5 – LO, 15 – LO 在幼年哮喘大鼠肺组织中的表达情况, 以及与 IgE、LXA4 之间的关系, 探讨它们在哮喘病理生理改变中的意义。

## 材料与方法

1. 材料:(1)实验动物:健康 SD(Sprague – Dawley)雄性大鼠, 二级, 4 ~ 6 周龄, 共 21 只, 体重(105 ± 20)g, 温州医学院实验动物中心提供。(2)主要药品与试剂:鸡卵清白蛋白(OVA)、琼脂糖(美国 Sigma 公司), 氢氧化铝[将 NaOH 和 $AlCl_3$ 按摩尔比 3∶1 混合, 产生 $Al(OH)_3$ 沉淀, 用三蒸水充分洗涤, 适量生理盐水混合后高压灭菌], 地塞米松磷酸钠注射液(浙江仙居制药 1ml∶5mg, 批号 09072911)。大鼠 $LXA_4$ ELISA 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司); 大鼠卵白蛋白特异性 IgE ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司), Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司); 反转录酶、PCR 试剂(天根生化科技有限公司); PCR 引物: 由上海生工生物工程有限公司合成。(3)实验仪器: 高速冷冻离心机(德国 Hettich 公司), UV – 2800 型紫外可见分光光度计(美国 UNICO 公司), Bio – Tek 酶标仪(ELX808IU, 美国), PCR 仪(德国 Biometra 公司), 凝胶成像系统(Biosens SC645, 日本)。

2. 动物模型制备与分组: 随机将 21 只 SD 大鼠分为 3 组: 正常对照组($n = 7$)、哮喘模型组($n = 7$)、地塞米松组(DXM 组, $n = 7$)。哮喘模型制备参照文献[6]: 分别于第 1 天和第 8 天腹腔注射 OVA/Al$(OH)_3$ 混合液 1.5ml[内含 OVA 1mg, $Al(OH)_3$ 100mg], 第 15 天始连续 3 天定时定点给予 1% OVA 雾化吸入, 每次 30min。DXM 组于每次雾化激发前 1h, 予地塞米松磷酸钠注射液 0.5mg/kg 腹腔注射。正常对照组和哮喘组均以等量 0.9% 氯化钠注射液替代。

3. 标本留取: 末次激发后 12h 内, 10% 水合氯醛 4ml/kg 腹腔注射麻醉。腹主动脉取血 7ml, 4℃凝固, 2000r/min 离心 10min, 取上层血清分装, – 70℃保存, 用于 ELISA 检测。取右肺中叶肺组织约 50mg, 液氮速冻后 – 70℃保存, 行 RT – PCR 检测。

4. ELISA 法检测血清 $LXA_4$、OVA 特异性 IgE 含量: 操作严格按试剂盒说明进行。最后使用 Bio – Tek 酶标仪测量 450nm 波长吸光度。

5. RT – PCR 检测肺组织 5 – LO mRNA、15 – LO mRNA 水平: Genebank 上检索大鼠 β – actin 和 5 – LO cDNA, 15 – LO cDNA 序列, 借助 Primer Premier 5.0 生物软件设计它们各自特异的引物序列, 委托上海生工生物技术有限公司合成。内参照 β – actin 引物: 上游引物为 5′ – GCCAACCGTGAAAAGATG – 3′, 下游引物为5′ – CCAGGACAGAGCCACCAAT – 3′, PCR 产物 701 bp。5 – LO 引物: 上游引物为 5′ – GCGTTCAAGTGACTTCCATATC – 3′, 下游引物为 5′ – GGGATGTCCTCGGTGTTGT – 3′, PCR 产物 336bp。15 – LO 引物: 上游引物为 5′ – GGCTGAGGTCTTTGCTG – 3′, 下游引物为 5′ – CGCTGTTGGGAATCCTGTCT – 3′, PCR 产物长度为 363 bp。采用 Trizol 一步法抽提肺组织总 RNA, 紫外分光光度计上测 RNA 的 $A_{260}$ 和 $A_{280}$ 值, 计算 RNA 浓度, 评价其纯度($A_{260}/A_{280}$ 比值为 1.8 ~ 2.0 表明所提 RNA 有较好的纯度)。取 1g/L 总 RNA 2μl 进行反转录。以 5μl 反转录产物为模板, 加入特异性引物和 PCR 反应体系, 进行聚合酶链反应。15 – LO 反应参数: 94℃变性 60s, 退火 30s, 72℃延伸 30s, 退火温度 58.6℃, 最适循环数 36。5 – LO 反应参数: 94℃ 变性 60s, 退火 30s, 72℃延伸 30s, 退火温度 61.0℃, 最适循环数 36。β – actin 退火温度分别为 58.6℃和 61.0℃。最后, 取 PCR 产物各 5μl, 15g/L 琼脂糖凝胶电泳分离鉴定, 凝胶成像分析系统扫描后使用Gel – pro32 软件进行图象分析, 计算目标基因 RT – PCR 产物荧光强度与 β – actin 产物荧光强度比值, 作为目标基因 mRNA 的相对表达量。

6. 统计学方法: 全部资料应用 SPSS 10.0 统计学

软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组比较采用单因素方差分析。两两比较,方差齐性者采用 *LSD* 检验;方差不齐性者采用 Dunnett′*T*3 检验。两变量的相关分别采用 *Pearson* 相关分析和偏相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结　果

1. 光镜下肺组织病理改变:哮喘组支气管、肺组织血管周围、肺间质及肺泡腔内可见大量炎性反应细胞,以嗜酸性粒细胞和肺泡巨噬细胞为主;支气管黏膜下水肿,黏膜皱褶增多,部分黏膜上皮细胞脱落,可见气道黏液栓。DXM 组支气管肺组织炎性反应细胞浸润明显减轻,正常对照组未见异常表现。

2. 各组大鼠肺组织 5 – LO mRNA 和 15 – LO mRNA 水平:与正常对照组比较,哮喘组大鼠肺组织 5 – LO mRNA 水平显著上调,15 – LO mRNA 水平下降;5 – LO mRNA/15 – LO mRNA 比值升高,差异有统计学意义($P$ 均 $<0.01$)。地塞米松组较哮喘组,5 – LO mRNA 水平下降($P<0.01$),15 – LO mRNA 水平上升($P<0.05$),5 – LO mRNA/15 – LO mRNA 比值下降($P<0.01$)。5 – LO mRNA、15 – LO mRNA 水平及 5 – LO mRNA/15 – LO mRNA 比值在地塞米松组与正常对照组比较,差异无统计学意义,详见图 1、图 2 及表 1。

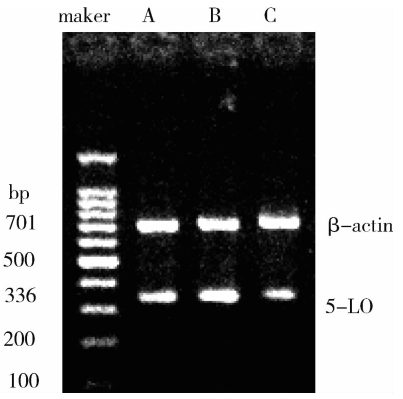


**图 1　各组大鼠肺组织 5 – LO mRNA 表达**

A. 正常对照组;B. 哮喘组;C. DXM 组

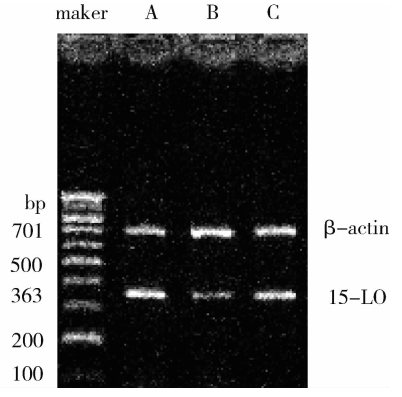


**图 2　各组大鼠肺组织 5 – LO mRNA 表达**

A. 正常对照组;B. 哮喘组;C. DXM 组

**表 1　各组大鼠肺组织 15 – LO mRNA 和 5 – LO mRNA 水平($\bar{x} \pm s$)**

| 组别 | $n$ | 5 – LO mRNA | 15 – LO mRNA | 5 – LO mRNA/15 – LO mRNA |
|---|---|---|---|---|
| 正常对照组 | 7 | 0.46 ± 0.13 | 1.08 ± 0.39 | 0.49 ± 0.23 |
| 哮喘组 | 7 | 1.47 ± 0.25 * | 0.63 ± 0.17 * | 2.56 ± 1.03 * |
| 地塞米松组 | 7 | 0.62 ± 0.14 ## | 0.96 ± 0.24 # | 0.67 ± 0.21 # |
| $F$ | | 59.947 | 4.879 | 23.676 |
| $P$ | | <0.01 | <0.03 | <0.01 |

与正常对照组比较,* $P<0.01$;与哮喘组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

3. 血浆 $LXA_4$ 和 OVA 特异性 IgE 蛋白水平:哮喘组血清 $LXA_4$ 水平较正常对照组和地塞米松组升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 OVA – IgE 含量在哮喘组明显升高,地塞米松干预后下降,差异有统计学意义($P$ 均 $<0.01$)。详见表 2。

**表 2　各组大鼠血浆中 $LXA_4$ 和 OVA 特异性 IgE 蛋白水平($\bar{x} \pm s$)**

| 组别 | $n$ | $LXA_4$(nmol/L) | OVA – IgE(ng/ml) |
|---|---|---|---|
| 正常对照组 | 7 | 382.68 ± 75.65 | 13.06 ± 2.23 |
| 哮喘组 | 7 | 478.04 ± 89.73 | 86.36 ± 2.32 * |
| 地塞米松组 | 7 | 393.68 ± 229.04 | 44.48 ± 4.03 # |
| $F$ | | 0.863 | 1120.99 |
| $P$ | | >0.05 | <0.01 |

与正常对照组比较,* $P<0.01$;与哮喘组比较,# $P<0.01$

4. IgE 相关性分析:各组大鼠血浆 IgE 与肺组织 5 – LO mRNA($r=0.879$,$P<0.01$,图 3),以及 15 – LO mRNA($r=-0.604$,$P<0.05$,图 4)均呈相关关系。当排除 15 – LO mRNA 影响后,5 – LO mRNA 与 IgE 呈显著相关($r=0.814$,$P<0.01$);而当排除 5 – LO mRNA 影响后,15 – LO mRNA 与 IgE 无相关关系($r=-0.248$,$P>0.05$)。各组大鼠血浆 IgE 水平与血浆 $LXA_4$ 水平之间无显著相关性($r=0.267$,$P=0.243$)。

5. 脂氧合酶与 $LXA_4$ 水平之间的关系:当 5 – LO

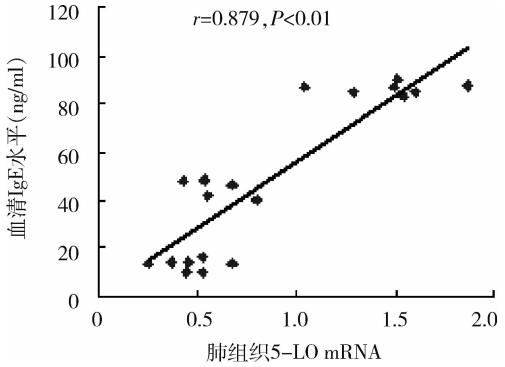


**图 3　大鼠血浆 IgE 与肺组织 5－LO mRNA 相关性**

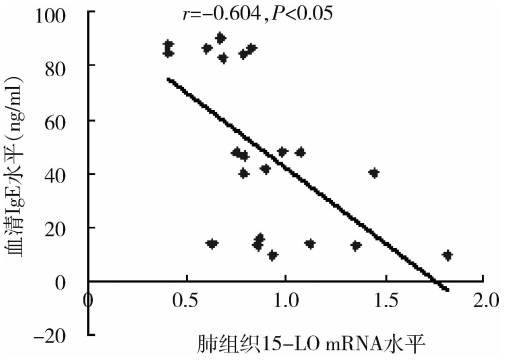


**图 4　大鼠血浆 IgE 与肺组织 15－LO mRNA 相关性**

mRNA/15－LO mRNA 比值 <1 时，LXA4 水平与 5－LO mRNA/15－LO mRNA 呈显著正相关（$r=0.619$，$P<0.05$，图 5），当 5－LO mRNA/15－LO mRNA 比值 >1 时，LXA4 水平与 5－LO mRNA/15－LO mRNA 呈显著正负相关（$r=-0.879$，$P<0.01$，图 6）。

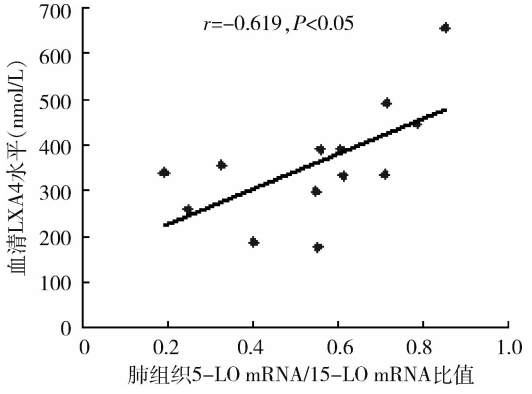


**图 5　LXA4 与 5－LO mRNA/15－LO mRNA 相关性**

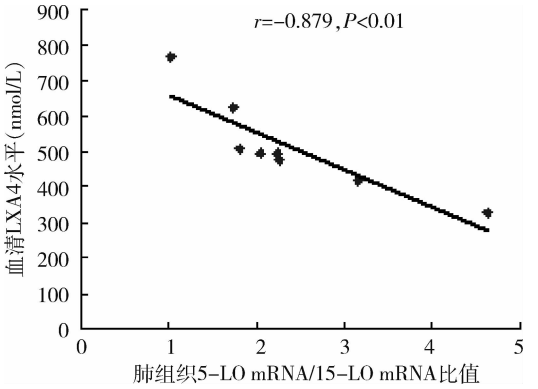


**图 6　LXA4 与 5－LO mRNA/15－LO mRNA 相关性**

## 讨　　论

支气管哮喘是由多种细胞，包括炎性细胞（嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞等）、气道结构细胞（气道平滑肌细胞和上皮细胞等）和细胞组分参与的气道慢性炎性疾病[7]。其发病机制复杂，涉及细胞因子、靶细胞、炎性介质等各个方面，但总的来说，是机体内环境稳态被打破而难以恢复的过程。近年来，花生四烯酸代谢产物半胱氨酰白三烯和脂氧素生成失衡受到关注，但对其中的机制研究甚少[8]。脂氧素是人体内源性产生的抗炎促消退物质，能拮抗白三烯引起的炎性浸润和气道收缩，被誉为白三烯的天然拮抗剂[9]。目前研究显示，半胱氨酰白三烯主要通过 5－LO 代谢途径生成；而脂氧素需要通过 15－LO 和 5－LO 的共同作用产生[2,3]。因而推测哮喘患者体内存在 5－LO 和 15－LO 的表达失衡。Wu 等[10]通过对正常以及轻、中、重度哮喘患者的研究发现，随着哮喘程度的不断加重，患者白细胞 15－LO mRNA 的表达和血清 $LXA_4$ 水平逐渐下降；5－LO mRNA 及血清 LTB4、LTC4、IL－5、IL－8 其表达逐渐升高，体现了哮喘患者中这种失衡的存在。但是，两者在哮喘动物模型中的表达情况还不清楚，15－LO 和 5－LO 表达失衡对 LXA4 合成的影响研究极少。

本研究采用 PCR 法检测哮喘大鼠肺组织 5－LO，15－LO 表达水平，结果表明，与正常对照组比较，哮喘组大鼠肺组织 5－LO mRNA 水平升高，15－LO mRNA 水平下降；5－LO mRNA/15－LO mRNA 比值升高，差异有统计学意义（$P$ 均 $<0.01$）；证实了在大鼠哮喘模型中也存在 5－LO，15－LO 表达失衡。糖皮质激素是哮喘治疗最有效的抗炎药物，用地塞米松进行模型干预后，出现 5－LO，15－LO 回复性调节，表明地塞米松的抗炎作用部分通过调节 5－LO，15－LO 表达平衡而实现。

过敏性哮喘是由 IgE 介导的Ⅰ型变态反应。本研究中哮喘大鼠组血清 IgE 明显升高，与 5－LO 呈显著正相关，这符合哮喘病理生理改变。15－LO 在一

定程度上对 IgE 具有负性调节作用,并受到 5 - LO 的影响,体现在两者功能上的对立以及在代谢中的相互影响,因而其机制具有相当的复杂性,有待深入研究。无论如何,15 - LO 的抗炎作用是明确的。2008 年开展的一项大规模基因调查研究就表明编码 15 - LO 的基因 ALOX15 可能在过敏性哮喘中起保护作用[11]。本研究中地塞米松对 15 - LO 的正面调控也进一步支持这种观点。为进一步探讨 15 - LO 在过敏性哮喘中的保护作用是否通过其代谢产物 $LXA_4$ 的抗炎作用实现,本研究采用 ELISA 法检测了各组大鼠血清 $LXA_4$ 蛋白水平,结果发现,哮喘组大鼠 $LXA_4$ 水平较正常对照组升高,但差异无统计学意义;血清 IgE 水平与 $LXA_4$ 亦无明显相关性。提示 15 - LO 的抗过敏作用可能独立于 $LXA_4$。

目前已经阐明,LXA4 主要通过跨细胞途径合成,其中重要的一条是 15 - LO 与 5 - LO 合成途径[3]:上皮细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞内的 15 - LO 在炎性细胞因子如 IL - 4、IL - 13 等的作用下上调,催化花生四烯酸的第 15 位 C 原子插入氧分子生成 15S - HETE,然后被 PMN 吸纳,作为 5 - LO 的底物生成 LXs。为了进一步探讨哮喘中 5 - LO 与 15 - LO 表达异常对 $LXA_4$ 合成的影响,本研究对 $LXA_4$ 和 5 - LO mRNA/15 - LO mRNA 进行了相关性分析,结果发现,在一定范围内, 5 - LO mRNA/15 - LO mRNA 的增大有助于 $LXA_4$ 的合成;超出这个范围后,$LXA_4$ 的合成能力降低,并与 5 - LO mRNA/15 - LO mRNA 呈负相关。所以,5 - LO、15 - LO 的表达失衡仍是 $LXA_4$ 合成不足的重要原因。

与 Profita 等[12]对哮喘患者的研究结论不同的是,在本研究中 $LXA_4$ 水平在哮喘组和正常组大鼠之间差异无统计学意义,这可能与研究对象在不同病理生理阶段 5 - LO、15 - LO 表达状态有关,纵向多时间点研究哮喘大鼠 $LXA_4$ 的表达,将有助进一步证实这种观点。

## 参考文献


1 Duroudier NP, Tulah AS, Sayers I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy[J]. Allergy, 2009,64(6):823 - 839

2 Fierro IM, Serhan CN. Mechanisms in anti - inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin triggered lipoxins [J]. Braz J Med Biol Res, 2001, 34 (5):555

3 Levy BD. Lipoxins and lipoxin analogs in asthma prostaglandins leukot essent fatty acids[J]. Am J Respir Crit Care Med,2005,73(34): 231 - 237

4 Celik GE, Erkekol FO, Misirligil Z, *et al*. Lipoxin A4 levels in asthma: relation with disease severity and aspirin sensitivity [J]. Clin Exp Allergy, 2007,37(10):1494 - 1501

5 Planagumà A, Kazani S, Marigowda G, *et al*. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med,2008,178(6):574 - 582

6 苏苗赏,李昌崇,林立,等. 地塞米松对年幼期哮喘大鼠 Toll 样受体 4 信号转导的调节机制[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(12): 937 - 940

7 中华医学会儿科学会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会, The subspecialty group of respiratory diseases TSoPCMA, the editorial board CJoP. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008,46(10): 745 - 753

8 殷佩玲,吴升华. 支气管哮喘患儿血液脂氧素 A4 与白三烯 C4 水平的变化[J]. 江苏医药,2008,34(8):790 - 791

9 Christie PE,Spur BW,Lee TH. The effects of lipoxin A4 on airway response in asthmatic subjects [J]. Am Rev Respir Dis,1992,145(6): 1281 - 1284

10 Wu SH, Yin PL, Zhang YM, *et al*. Reversed changes of lipoxin A4 and leukotrienes in children with asthma in different severity degree [J]. Pediatr Pulmonol,2010,45(4):333 - 340

11 Tremblay K, Daley D, Chamberland A, *et al*. Genetic variation in immune signaling genes differentially expressed in asthmatic lung tissues[J]. Allergy Clin Immunol,2008, 122(3):529 - 536

12 Profita M, Sala A, Riccobono L, *et al*. 15 - Lipoxygenas expression and 15(S) - hydroxyeicoisatetraenoic acid release and reincorporation in induced sputum of asthmatic subjects[J]. Allergy Clin Immunol, 2000, 105(4): 711 - 716


(收稿日期:2018 - 11 - 14)
(修回日期:2018 - 12 - 06)

(上接第 40 页)


16 Cantile M, Scognamiglio G, Marra L, *et al*. HOTAIR role in melanoma progression and its identification in the blood of patients with advanced disease[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(12): 3422 - 3432

17 Tian Y, Zhang X, Hao Y, *et al*. Potential roles of abnormally expressed long noncoding RNA UCA1 and Malat - 1 in metastasis of melanoma[J]. Melanoma Res, 2014, 24(4): 335 - 341

18 Sun L, Sun P, Zhou QY, *et al*. Long noncoding RNA MALAT1 promotes uveal melanoma cell growth and invasion by silencing of miR - 140[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(9): 3939 - 3946

19 Flockhart RJ, Webster DE, Qu K, *et al*. BRAFV600E remodels the melanocyte transcriptome and induces BANCR to regulate melanoma cell migration[J]. Genome Res, 2012, 22(6): 1006 - 1014

20 Li R, Zhang L, Jia L, *et al*. Long non - coding RNA BANCR promotes proliferation in malignant melanoma by regulating MAPK pathway activation[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100893

21 Wu Z, Liu X, Liu L, *et al*. Regulation of lncRNA expression[J]. Cell Mol Biol Lett, 2014, 19(4): 561 - 575

22 Braconi C, Kogure T, Valeri N, *et al*. microRNA - 29 can regulate expression of the long non - coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer[J]. Oncogene, 2011, 30(47): 4750 - 4756

23 Yang F, Huo XS, Yuan SX, *et al*. Repression of the long noncoding RNA - LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia - mediated metastasis[J]. Mol Cell, 2013, 49(6): 1083 - 1096

24 Wan G, Hu X, Liu Y, *et al*. A novel non - coding RNA lncRNA - JADE connects DNA damage signalling to histone H4 acetylation[J]. Embo J, 2013, 32(21): 2833 - 2847

25 Krishnakumar R, Kraus WL. PARP - 1 regulates chromatin structure and transcription through a KDM5B - dependent pathway[J]. Mol Cell, 2010, 39(5): 736 - 749


(收稿日期:2018 - 11 - 05)
(修回日期:2018 - 11 - 16)