

李泳兴,钟鸣,王勇,等. 常用哮喘动物模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 97-101.

Li YX, Zhong M, Wang Y, et al. Establishment of common animal models of asthma [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(11): 97-101.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.11.016

常用哮喘动物模型的建立

李泳兴,钟 鸣,王 勇,马武华*

(广州中医药大学第一附属医院麻醉科,广州 510405)

【摘要】 哮喘是一种常见的慢性呼吸系统炎症性疾病。与哮喘相关的病理生理学或者新药物试验需要建立相对应的哮喘动物模型。然而,到目前为止还没有一个理想的模型能够代表人类哮喘这种复杂疾病的所有特征。因此,本综述提供了目前用来制作哮喘模型的常用动物的特点、不同的造模方法和所选试剂以及造模所需的时间,有助于研究者根据研究设计选择合适的动物、方法和试剂。

【关键词】 哮喘;动物模型;造模时间

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020)11-0097-05

Establishment of common animal models of asthma

LI Yongxing, ZHONG Ming, WANG Yong, MA Wuhua*

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

【 Abstract 】 Asthma is a common chronic respiratory inflammatory disease. Additional asthma-related pathophysiology research and new drug trials are needed. This would be greatly expedited using corresponding animal asthma models. However, to date, there is no ideal model that can represent all the characteristics of the complex disease of human asthma. Therefore, this review provides the characteristics of commonly used animals currently used to make asthma models, different modeling method, different selected reagents, and the time required for modeling, which should help researchers in choosing appropriate animals, methods and allergens.

【 Keywords 】 asthma; animal model; modeling time

哮喘是一种以气道炎症、气道高反应和气道重塑为主要特征的慢性呼吸系统疾病。已有大量研究证明了各种动物模型可以反映人类哮喘反应的各个具体方面。一个理想的动物模型应该尽量能体现人类哮喘病理生理的主要方面,包括 IgE 介导的抗原敏感性、急性支气管收缩、气道阻力增加、气道慢性炎症、辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2) 细胞因子产生、嗜酸性粒细胞增多、晚期气道阻塞、

粘液分泌增强、粘液纤毛清除率降低、气道壁重塑与平滑肌增生^[1-2]。哮喘动物模型的建立是研究哮喘发病机制和发展的基础。不同动物哮喘模型种类繁多,研究方法也多种多样。哮喘动物模型是了解疾病病理生理学和测试潜在药物治疗的实用工具。当选择了合适的动物种类和疾病的诱导方法时,这些模型的结果可以应用于哮喘患者。本文综述了建立哮喘动物模型时不同动物的特点、使用的

【基金项目】 国家自然科学基金(81704167,81673922,81503663)。

【作者简介】 李泳兴(1993—),男,硕士研究生,研究方向:针刺治疗哮喘的机制。E-mail:13729053630@163.com

【通信作者】 马武华(1967—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:针刺治疗哮喘的机制。E-mail:gzmwh@aliyun.com

试剂及造模时间的研究进展,以期帮助研究者根据研究设计选用合适的动物、试剂和合适的实验周期。

1 常用哮喘动物模型的特点

哮喘主要是一种人类疾病,动物中只有猫和马才能自发地产生类似的疾病^[3]。大约只有 1% 的猫和特定喂养下的马能产生类似于过敏性哮喘的过敏性气道反应,但在实验室环境中很难复制出理想动物哮喘模型,而且这两种动物模型不容易用于探索疾病机制或测试新疗法。鉴于自发性哮喘动物模型的限制,因此实验室常用造模方法主要采取特定试剂诱导产生人类哮喘模型,常用动物哮喘模型主要包括小鼠、大鼠、豚鼠、兔等,狗、羊和灵长类动物由于价格昂贵等原因较为少用。

1.1 小鼠

小鼠由于其遗传背景明确、品系多、价格便宜以及容易诱发出气道高反应性,产生气道炎症以及黏液增多等症状。因此是最常使用的哮喘模型。常用品系包括 BALB/c、C57BL/6 和 KM 小鼠^[4-5]等。其中由于 BALB/c 小鼠比其他小鼠造模成功率高而最常使用^[6-8],但近年来由于基因敲除技术的发展,C57BL/6 敲基因小鼠也越来越多地用于哮喘相关研究^[9-10]。目前普遍采用的标准模型是由卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱发。OVA 诱发的小鼠模型完全由 Th2 型嗜酸性粒细胞驱动,并主要为 Th2 高表达^[3]。小鼠的气道和肺与人类有许多解剖和生理上的差异。小鼠的远端气道是非肺泡化支气管,而在人类中它是呼吸性支气管。此外,细胞的类型和位置可能有所不同。例如,基底细胞存在于人的气管支气管内,但仅存在于小鼠的气管中。另外小鼠气道平滑肌明显较少,对影响支气管张力的药物不易作出反应。小鼠模型的一个主要缺点是在致敏后缺乏对过敏原的慢性反应,在建立慢性哮喘模型时成功率较低。

1.2 大鼠

大鼠也是实验室常用的哮喘模型^[11]。它们相对便宜,与小鼠相似,具有来源广,价格低廉,易繁殖和饲养等特点,因此大鼠也是一种常用的哮喘动物模型。麻醉后的大鼠由于其体积大和稳定性高,有利于在吸入过敏原发生急性哮喘后各种生理指标的测量^[12]。另外,因其体积大,麻醉后操作或取材等相对容易,而且实验中各项指标的检测相对误差小。因此,大鼠模型在支气管哮喘和其他肺部疾病的研究中仍具有重要作用。在新药的药物研究中,大鼠模型仍然是必不可少的。与其他物种相

比,大鼠具有特有的支气管循环的解剖学特征,以及在遗传学、蛋白质组学、肺功能及价格等方面它具有更多优势^[13]。目前常用品系大多选择 SD、Wistar 或 Brown-Norway 大鼠作为实验对象^[14-15]。

1.3 豚鼠

豚鼠是最古老的过敏性气道高反应动物模型之一。豚鼠容易被致敏,发生哮喘的生理、气道解剖和对炎症介质的反应等与人类更相似,可产生 IgE 依赖性的哮喘模型^[16],因此是最早选用的哮喘动物模型。与啮齿动物哮喘模型相比,豚鼠对 OVA 较敏感,并且很容易产生类似哮喘症状和气道阻力增加反应。豚鼠非常适合用作研究化学刺激因子过敏反应的模型。豚鼠也经常用作药物治疗的筛选模型,可用于开发 β 受体激动剂和皮质类固醇等药物^[12]。

1.4 家兔

家兔是研究哮喘肺生理和病理生理的有效模型。与老鼠等较小的物种相比,其独特的优势在于家兔可用于自身对照来研究慢性哮喘。此外,家兔从出生到成年都表现出对过敏原的敏感性,为研究过敏性疾病的危险因素提供了条件。由于兔模型与人类哮喘的相似性,因此为研究新型哮喘治疗药物的疗效提供了理想的依据^[1]。

2 常用哮喘动物的造模时间

2.1 BALB/c 小鼠

BALB/c 小鼠哮喘造模时间多种多样,最常使用的是 23 d OVA 造模法^[17],5~6 周龄大的小鼠,以混合 1% 氢氧化铝($Al(OH)_3$)的 OVA 第 1 天和第 14 天腹腔注射诱发致敏。在第 21、22 和 23 天,以 1 mg/mL 浓度的 OVA 的滴鼻激发。高琴琴等^[18]采用第 1、8、15 天腹腔注射致敏,第 22~28 天雾化激发的方法对 BALB/c 小鼠造模,总用时 28 d,也可成功造模。Debeuf 等^[19]采用 OVA+ $Al(OH)_3$ 16 d 造模法,第 1 天和第 7 天腹腔注射 OVA 致敏,第 14~16 天吸入 1% 的 OVA 激发,总用时短,肺组织切片和气道阻力等检测显示也可成功造模。

同时,Debeuf 等^[19]也采用屋尘螨(house dust mite, HDM) 14 d 造模法,第 1 天在 BALB/c 小鼠气管内吸入 1 μ g 的 HDM 致敏,第 6~10 天鼻腔滴注 10 μ g HDM 溶液激发,第 14 天处死小鼠取材,此方法用时最短。或者小鼠在第 1、3 和 5 天每天接受 30 μ L 的 HDM 致敏,在第 12、13 和 14 天接受激发,也可成功造模。

Bao 等^[20]使用 HDM 总共 41 d 制作哮喘复发模型,在第 0、7 和 14 天,雄性 BALB/c 小鼠腹腔注射 50 mg HDM(0.5 mg/mL)致敏,第 21~23 天经鼻腔滴入 25 mg HDM(2.5 mg/mL)激发,并在在第 38~40 天滴入 25 mg HDM(2.5 mg/mL)进行再次激发,即哮喘复发模型。

2.2 C57BL/6 小鼠

C57BL/6 小鼠哮喘模型制作时间与 BALB/c 小鼠差别不大,但造模试剂稍有不同,除了 OVA 以外^[9],直径小于 2.5 μm 的细颗粒物(particulate matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$, PM2.5)和蟑螂过敏原等也常用于哮喘的造模。Zheng 等^[21]在第 0 天和第 14 天腹腔注射 0.2 mL 0.4% OVA 致敏,然后在第 17 天和第 20 天吸入 PM2.5(3 mg/mL)再次致敏,在第 21 天~28 天进行雾化吸入 2% 的 OVA 溶液激发。Li 等^[5]联合使用蟑螂过敏原和 PM2.5,可以把造模时间缩短到 14 d。

2.3 大鼠

Dong 等^[22]使用 Wistar 大鼠 21 d 造模方法,在第 0、7 和 14 天用 1 mg OVA+20 mg Al(OH)₃ 腹腔注射致敏。第 21 天气管内滴注 1.1% OVA 于 200 μL 生理盐水激发,即可成功造模。

2.4 豚鼠

豚鼠可建立急性和慢性哮喘模型,急性哮喘模型建立总天数为 15 d,慢性模型建立总天数为 29 d。豚鼠先在第 1 天和第 5 天腹腔注射 OVA+Al(OH)₃ 致敏,然后急性哮喘模型在第 15 天吸入 1 h 0.01% OVA 激发,慢性哮喘模型在第 17~29 天每隔 48 h 先腹腔注射 mepyramine 30 mg/kg 然后吸入 0.1% OVA,均可成功建立哮喘模型^[23]。

2.5 家兔

家兔常用于造慢性哮喘模型,在新生兔出生后 24 h 内,将可溶性牛血清白蛋白(BSA)与小棒状杆菌佐剂一起注射给新生兔。接下来的两周每周注射一次,接下来的两个月每两周注射一次,总共造模时间为两个月^[1]。

3 造模试剂

3.1 卵清蛋白(ovalbumin, OVA)

最常使用的过敏原为卵清蛋白,来源于蛋清,价格便宜,有很强的免疫原性,是一种良好的过敏原^[24-25]。国内外研究的致敏剂量多选用 20、50、100 μg 浓度的 OVA 进行致敏^[7,26]。杨素明、高琴琴等^[4,18]研究认为剂量为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时效果最佳。三种剂量 OVA 诱发的哮喘模型均获成功,但综合而

言 50 μg OVA 所诱发的 BALB/c 小鼠哮喘模型血清 IgE、IL-4、IFN- γ 含量以及肺组织病理改变更为明显。OVA 不仅对造模小鼠产生影响,还可对致敏后的小鼠下一代产生持续影响^[27]。

OVA 常与 Al(OH)₃ 联合用于小鼠哮喘造模^[28],Al(OH)₃ 作为佐剂能够提高免疫系统抗原特异性 Th2 的免疫应答反应。因此急性哮喘致敏时通常需要多次给予加入佐剂的过敏原。Al(OH)₃ 是动物接触抗原后产生 Th2 免疫反应的最佳选择之一^[12]。

3.2 屋尘螨(house dust mite, HDM)

HDM 是一种与人类相关的无处不在的过敏原,是人类和动物过敏性哮喘的最常见诱因之一^[29-30]。HDM 代谢产生的蛋白质,如粉尘螨蛋白酶(Derf)1 起到过敏原的作用。此外,HDM 含有内毒素的革兰氏阴性细菌,在自然肠道菌群中内毒素会引起强烈的炎症反应,被认为是一种佐剂^[31]。黄超文等^[32]研究发现 HDM 和 OVA 所诱导的哮喘小鼠产生的气道炎症以及肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞为主,气道平滑肌增生明显,Th2 炎症因子表达增高。

3.3 血小板活性因子(platelet activating factor, PAF)

血小板活性因子(PAF)是一种脂质介体,参与多种过敏反应。它从多种免疫细胞(如嗜酸性粒细胞,嗜中性粒细胞和肥大细胞)释放,并且在特异性结合其受体后也对大多数细胞产生作用,成为多效介体。在炎症介质中只有 PAF 可引起气道高反应。PAF 由于其独有的特性,在激发豚鼠哮喘发作时可直接激发出气道高反应而不需要致敏过程,它可引发支气管收缩、嗜酸性粒细胞和分泌物增加以及气道微血管渗漏等变化^[33]。

3.4 交链孢霉

交链孢霉是真菌来源的过敏原,它在真菌类的过敏原中比例最高,它由于破坏气道上皮屏障功能而使哮喘患者的病情加重。在动物实验中,交链孢霉可引起小鼠气道阻力增加、顺应性降低、血清总 IGE 水平明显升高、BALF 中 IL-4 水平明显升高以及 IFN- γ 水平明显下降^[34]。

3.5 臭氧 O₃

臭氧(O₃)可用于哮喘小鼠激发过程中,雌性 BALB/c 小鼠在第 23、25 和 27 天 OVA 激发 30 min 后再暴露于 1.0 ppm O₃ 3 h。OVA 激发过程中的 O₃ 暴露促进了哮喘的恶化。p38 MAPK 和氧化应激在臭氧加剧哮喘过程中起着关键作用,同时抑制这两

条途径可显著降低 O₃ 对哮喘发作的不利影响^[35]。

3.6 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)

呼吸道病毒感染与哮喘恶化密切相关。但是大多数人类呼吸道病毒不是小鼠的天然病原体,因此需要大剂量地接种,但 RSV 导致的小鼠模型在病理学、免疫学和疫苗生物学等机制研究中有其独特的优势^[36]。

在过敏性哮喘中,RSV 作为引发感染的诱因,暴露于高水平的致敏过敏原可能会导致病情恶化。慢性哮喘模型中,接种大剂量的呼吸道合胞病毒确实会引起过度的炎症反应,并增强中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的聚集^[37]。李海霞等^[38]研究发现 RSA 联合 OVA 可诱发幼年大鼠哮喘发生,肺泡灌洗液中白细胞计数明显升高,以嗜酸性粒细胞为主,肺组织病理显示支气管结构紊乱,支气管壁增厚,炎性细胞浸润。袁丽粉等^[39]通过 OVA 致敏并予以 RSV 激发建立哮喘小鼠模型研究发现:与单独 OVA 激发相比,加入 RSV 后在动物模型中的病理过程与患者更相似、气道炎症及气道高反应更为明显、病理切片中肺组织损伤加重,而且造模成功率,方法简单容易操作。

3.7 脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)

在哮喘模型中,小鼠经 LPS 致敏后,肺组织中内质网应激标志物的表达水平显著增加^[40]。Liu 等^[11]通过腹腔注射 LPS 和吸入 OVA 激发建立哮喘大鼠模型。LPS 常与 OVA 联用作为哮喘造模的致敏或激发,可提高造模成功率。

3.8 直径小于 2.5 μm 的细颗粒物 (particulate matter ≤2.5 μm, PM2.5)

近年来,越来越多文献常用 PM2.5 对 C57BL/6 小鼠进行造模,PM2.5 可通过抑制调节性 T 细胞 (Regulatory T cells, Treg) 的分化和促进辅助型 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 的分化从而干扰 Th17/Treg 的平衡加重小鼠的哮喘^[5]。另外,PM2.5 还可导致小鼠肺嗜酸性粒细胞增多,加重过敏性哮喘和炎症性肺病^[21]。

4 结语

哮喘动物模型可以为哮喘的发病机制和治疗提供有价值的信息,建立合适哮喘动物模型是了解哮喘病理生理学和试验新疗法的必要前提。在设计哮喘动物模型时,重要的是要了解各种哮喘动物模型的特点、造模方法和独特表现,以及了解所选动物模型哪些方面的肺组织结构或功能与人类哮

喘相似。开发一个具有代表性的模型必须考虑到动物生物学知识、哮喘的诱导方法、模型评估的结果是否与人类哮喘特征相对应等。然而,到目前为止还没有一个理想的模型能够代表人类哮喘这种复杂疾病的所有特征。因此,本综述提供了目前用来制作哮喘模型的常用动物的特点、不同的造模方法及所选试剂以及造模所需的时间,有助于研究者根据研究设计选择合适的动物、方法和试剂,更有助于实验的顺利开展。

参考文献:

- [1] Keir S, Page C. The rabbit as a model to study asthma and other lung diseases [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(5): 721-730.
- [2] Ren X, Dong F, Zhuang Y, et al. Effect of neuromedin U on allergic airway inflammation in an asthma model [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 809-816.
- [3] Mullane K, Williams M. Animal models of asthma: Reprise or reboot? [J]. *Biochemical Pharmacol*, 2014, 87(1): 131-139.
- [4] 杨素明, 张帷政, 周旸哲, 等. 不同浓度 OVA 溶液对小鼠 OVA 致敏性支气管哮喘模型的影响 [J]. *环球市场*, 2019(2): 198.
- [5] Li CS, Fu JR, Lin SH, et al. Particulate matter of 2.5 μm or less in diameter disturbs the balance of T17/regulatory T cells by targeting glutamate oxaloacetate transaminase 1 and hypoxia-inducible factor 1α in an asthma model [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 402-414.
- [6] 赵新风, 曾本华, 谭毅, 等. 两品系小鼠食物过敏模型的比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(3): 35-39.
- [7] Gregorczyk I, Maślanka T. Blockade of RANKL/RANK and NF-κB signalling pathways as novel therapeutic strategies for allergic asthma: A comparative study in a mouse model of allergic airway inflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879: 173129.
- [8] Brandt EB, Bolcas PE, Ruff BP, et al. IL33 contributes to diesel pollution-mediated increase in experimental asthma severity [J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2254-2266.
- [9] Asayama K, Kobayashi T, D' Alessandro-Gabazza CN, et al. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance [J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2267-2278.
- [10] Park SC, Kim H, Bak Y, et al. An alternative dendritic cell-induced murine model of asthma exhibiting a robust Th2/Th17-skewed response [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(3): 537-555.
- [11] Liu J, Liu L, Sun J, et al. Icaritin protects hippocampal neurons from endoplasmic reticulum stress and NF-κB mediated apoptosis in fetal rat hippocampal neurons and asthma rats [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1660.
- [12] Kianmehr M, Ghorani V, Boskabady MH. Animal model of asthma, various methods and measured parameters: A methodological review [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2016, 15(6): 445-465.

- [13] Tschernig T, Neumann D, Pich A, et al. Experimental bronchial asthma - the strength of the species rat [J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(6): 466-469.
- [14] Eftekhari N, Moghimi A, Mohammadian Roshan N, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of hydro-ethanolic extract of *Ocimum basilicum* leaves and its effect on lung pathological changes in an ovalbumin-induced rat model of asthma [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 349.
- [15] 楚慧伦, 孔德明, 丁子桐, 等. Brown-Norway 大鼠咳嗽变异性哮喘模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(3): 63-66.
- [16] Bonvini SJ, Birrell MA, Dubuis E, et al. Novel airway smooth muscle-mast cell interactions and a role for the TRPV4-ATP axis in non-atopic asthma [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 1901458.
- [17] Park HJ, Oh EY, Park YH, et al. Potential of serum soluble CD93 as a biomarker for asthma in an ovalbumin-induced asthma murine model [J]. *Biomarkers*, 2018, 23(5): 446-452.
- [18] 高琴琴, 丁子桐, 李友林, 等. 不同剂量卵蛋白诱发 BALB/c 小鼠支气管哮喘模型比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(4): 52-57.
- [19] Debeuf N, Haspelslagh E, Helden M, et al. Mouse models of asthma [J]. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2016, 6(2): 169-184.
- [20] Bao K, Yuan W, Zhou Y, et al. A Chinese prescription Yu-Ping-Feng-San administered in remission restores bronchial epithelial barrier to inhibit house dust mite-induced asthma recurrence [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1698.
- [21] Zheng XY, Tong L, Shen D, et al. Airborne bacteria enriched PM2.5 enhances the inflammation in an allergic adolescent mouse model induced by ovalbumin [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 32-43.
- [22] Dong F, Wang C, Duan J, et al. Puerarin attenuates ovalbumin-induced lung inflammation and hemostatic unbalance in rat asthma model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 726740.
- [23] Evans RL, Nials AT, Knowles RG, et al. A comparison of antiasthma drugs between acute and chronic ovalbumin-challenged guinea-pig models of asthma [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(6): 453-464.
- [24] 费巧玲, 齐睿娟, 张小雨, 等. 经皮致敏小鼠肠道过敏模型的建立与评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(5): 619-625.
- [25] Khumalo J, Kirstein F, Scibiorek M, et al. Therapeutic and prophylactic deletion of IL-4R α signaling ameliorates established ovalbumin-induced allergic asthma [J]. *Allergy*, 2020, 75(6): 1347-1360.
- [26] 湛孝东, 姜玉新, 李良怿, 等. 不同浓度卵蛋白变应原对小鼠哮喘模型建立的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(4): 16-20, 后插 4.
- [27] Zazara DE, Wegmann M, Giannou AD, et al. A prenatally disrupted airway epithelium orchestrates the fetal origin of asthma in mice [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1641-1654.
- [28] 刘家齐, 赵正晓, 魏颖, 等. 芍药苷对哮喘模型小鼠气道炎症趋化因子及受体的干预作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(5): 460-464.
- [29] 王思齐, 包凯帆, 王晓钰, 等. 抗生素呼吸道给药加重小鼠过敏性哮喘模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(8): 37-43.
- [30] Jia Z, Bao K, Wei P, et al. EGFR activation-induced decreases in claudin1 promote MUC5AC expression and exacerbate asthma in mice [J/OL]. *Mucosal Immunol*, (2020-03-04)[2020-03-13], doi:10.1038/s41385-020-0272-z.
- [31] Mack S, Shin J, Ahn Y, et al. Age-dependent pulmonary reactivity to house dust mite allergen: a model of adult-onset asthma? [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(5): L757-L763.
- [32] 黄超文, 赵强, 钟莲娣, 等. 三种哮喘小鼠动物模型的对比研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(11): 1321-1323.
- [33] Muñoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Valero Santiago A, et al. Platelet-Activating Factor (PAF) in allergic rhinitis: Clinical and therapeutic implications [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1338.
- [34] 李杰, 王静茹, 陈浩, 等. 使用交链霉素建立小鼠过敏性哮喘模型 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11(4): 344-350.
- [35] Bao A, Yang H, Ji J, et al. Involvements of p38 MAPK and oxidative stress in the ozone-induced enhancement of AHR and pulmonary inflammation in an allergic asthma model [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 212-216.
- [36] Han M, Rajput C, Ishikawa T, et al. Small animal models of respiratory viral infection related to asthma [J]. *Viruses*, 2018, 10(12): 682.
- [37] Mori H, Parker NS, Rodrigues D, et al. Differences in respiratory syncytial virus and influenza infection in a house-dust-mite-induced asthma mouse model: consequences for steroid sensitivity [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125(12): 565-574.
- [38] 李海霞, 张勇华, 任晓丹, 等. 建立 RSV 联合 OVA 诱发幼年大鼠哮喘模型的方法 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(12): 1371-1373.
- [39] 袁丽粉, 乔建瓯, 王健. 建立小鼠哮喘模型两种不同方法的比较 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(8): 132-134, 138.
- [40] Kim SR, Kim DI, Kang MR, et al. Endoplasmic reticulum stress influences bronchial asthma pathogenesis by modulating nuclear factor kappa B activation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(6): 1397-1408.