王龙梅, 孙永显, 张新鹃, 等. ORMDL3 通过内质网应激介导的细胞自噬在中性粒细胞哮喘中的作用机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 46-53.
Wang LM, Sun YX, Zhang XJ, et al. Role and mechanism of ORMDL3 in neutrophil asthma through endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 46-53.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 03. 007

ORMDL3 通过内质网应激介导的细胞自噬在中性粒细胞哮喘中的作用机制研究

王龙梅*,孙永显,张新鹃,陈晓艳

(山东中医药高等专科学校,西医教学部,山东 烟台 264199)

【摘要】 目的 研究 ORMDL3 通过内质网应激(ERS)介导的细胞自噬在中性粒细胞哮喘中的作用机制。**方法** 成年雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、模型+NC-siRNA 组、模型+ORMDL3-siRNA 组、溶剂对照组、模型+溶剂组、模型+NC-siRNA+溶剂组、模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组、模型+ORMDL3-siRNA+激动剂组,采用脂多糖+卵白蛋白联合致敏的方式建立中性粒细胞哮喘模型,经气道注射 ORMDL3-siRNA 慢病毒或阴性对照(NC)-siRNA 慢病毒,腹腔注射 ERS 激动剂毒胡萝卜素或溶剂。检测气道功能 0.2 s 用力呼气容积(FEV0.2)/用力肺活量(FVC)以及呼气峰流速(PEF),肺组织病理改变,ORMDL3、ERS 标志基因 PERK、IRE1α、ATF6 及自噬标志基因 Beclin-1、LC3 的表达水平。**结果** 模型组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平低于对照组,肺组织中 ORMDL3、PERK、IRE1α、ATF6、Beclin-1、LC3-II/LC3-I 的表达水平高于对照组($P<0.05$);模型+ORMDL3-siRNA 组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平高于模型+NC-siRNA 组,肺组织中 ORMDL3、ATF6、Beclin-1、LC3-II/LC3-I 的表达水平低于模型+NC-siRNA 组($P<0.05$)。PERK、IRE1α 的表达水平与模型+NC-siRNA 组比较无差异($P>0.05$);模型+ORMDL3-siRNA+激动剂组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平低于模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组,肺组织中 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 的表达水平高于模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组($P<0.05$)。**结论** 在中性粒细胞哮喘的发病中,ORMDL3 通过 ERS 的 ATF6 通路激活细胞自噬是可能的分子机制,阻断 ORMDL3 是治疗中性粒细胞哮喘的可能靶点。

【关键词】 中性粒细胞哮喘;ORMDL3;内质网应激;自噬;分子机制
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 03-0046-08

Role and mechanism of ORMDL3 in neutrophil asthma through endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy

WANG Longmei*, SUN Yongxian, ZHANG Xinjuan, CHEN Xiaoyan
(Western Medicine Teaching Department, Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264199, China)

【Abstract】 Objective To investigate the role and mechanism of ORMDL3 in neutrophil asthma through endoplasmic reticulum stress (ERS)-mediated autophagy. **Methods** Adult male SD rats were randomly divided into control, model, model+NC siRNA, model+ORMDL3 siRNA, solvent control, model+solvent control, model+NC siRNA group+ solvent control, model + ORMDL3 siRNA + solvent control and model + ORMDL3 siRNA + agonist groups. The neutrophil asthma model was established by lipopolysaccharide and ovalbumin sensitization. An ORMDL3 siRNA lentivirus or negative control (NC)-siRNA lentivirus was administered through the airway and ERS agonist, carotene, or solvent was injected intraperitoneally. Airway function, 0.2 s forced expiratory volume (FEV0.2)/forced vital capacity (FVC), peak

[基金项目]山东省卫计委课题项目(2018020807)。
[作者简介]王龙梅(1972—),女,硕士,副主任医师,研究方向:儿科呼吸系统及心血管疾病。E-mail: wangshun10171@163.com

expiratory flow (PEF), pathological changes of lung tissue and the expression levels of ORMDL3, ERS marker genes PERK, IRE1α, ATF6 and autophagy marker genes Beclin-1 and LC3 were analyzed. **Results** FEV0.2/FVC and PEF levels of the model group were lower than those of the control group and the expression levels of ORMDL3, PERK, IRE1α, ATF6, Beclin-1 and LC3-II/LC3-I in lung tissue were higher than those of the control group ($P<0.05$). FEV0.2/FVC and PEF levels of the model+ORMDL3-siRNA group were higher than those of the model+NC-siRNA group and the expression levels of ORMDL3, ATF6, Beclin-1 and LC3-II/LC3-I in lung tissue were lower than those of the model+NC-siRNA group ($P<0.05$). The expression levels of PERK and IRE1α showed no difference compared with the model+NC-siRNA group ($P>0.05$). FEV0.2/FVC and PEF levels in the model+ORMDL3 siRNA+agonist group were lower than those in the model +ORMDL3 siRNA+solvent group and the expression levels of Beclin-1 and LC3-II/LC3-I in lung tissue were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** In the pathogenesis of neutrophil asthma, ORMDL3-induced autophagy through ERS ATF6 pathway is a possible molecular mechanism. Blocking ORMDL3 is a possible treatment method for neutrophil asthma.

【**Keywords**】 neutrophil asthma; ORMDL3; endoplasmic reticulum stress; autophagy; molecular mechanism

支气管哮喘是由多种细胞及细胞组分参与的气道炎症性疾病,过去的研究认为嗜酸性粒细胞浸润是哮喘发病过程中气道炎症反应的主要原因,近些年的研究认为超过 50%的哮喘以中性粒细胞浸润为主,中性粒细胞哮喘的临床表现及肺功能均较嗜酸性粒细胞哮喘更差[1-2],但关于中性粒细胞哮喘的发病机制尚不十分清楚。有研究报道,在哮喘发病过程中,气道内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)及细胞自噬均过度激活,ERS 介导细胞自噬激活、自噬标志基因 Beclin-1 表达增加且 LC3-I 向 LC3-II 转化,可能引起气道上皮损伤、增加气道反应性[3-4]。

ORMDL3 (ORMDL sphingolipid biosynthesis regulator 3)基因是新发现的哮喘易感基因,定位于 17q21 染色体区,主要的生物学功能包括调控 ERS 及细胞自噬等[5-6]。ERS 相关的信号通路包括蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)通路、肌醇酶 1 (inositol-requiringenzyme1, IRE1)通路、活化转录因子 6 (activating transcription factor, ATF6)通路,其中 ORMDL3 重要通过 ATF6 通路实现对 ERS 的调控。但 ORMDL3 在中性粒细胞哮喘发病中的作用是否与 ERS 介导的细胞自噬有关尚不明确。因此,本研究将通过一系列动物实验来阐明 ORMDL3 通过 ERS 介导的细胞自噬在中性粒细胞哮喘发病中的作用及机制。

1　材料和方法

1.1　实验动物

雄性 SD 大鼠购自上海西普尔-必凯实验动物公司[SCXK(沪)2018-0006],共 72 只,SPF 级,8~10 周龄,体重 180~200 g。饲养单位为山东中医药高等专科学校[SYXK(鲁)2019-0051]。动物实验获得山东中医药高等专科学校伦理委员会批准(ktyd-2019-023),实验过程遵循 3R 原则。

1.2　主要试剂与仪器

脂多糖(LPS,批号 L2880)、卵白蛋白(OVA,批号 A5253)(Sigma 公司,美国);ORMDL3-siRNA 慢病毒、阴性对照(negative control,NC)-siRNA 慢病毒(吉凯公司,上海),滴度均为 1×10^9 TU/mL;ERS 激动剂毒胡萝卜素(批号 HY-13433, MCE 公司,美国);ORMDL3 (批号 ab211522)、PERK (批号 ab229912)、IRE1α (批号 ab37073)、ATF6 (批号 ab122897)、Beclin-1 (批号 ab207612)、LC3 (批号 ab192890)一抗(Abcam 公司,美国)。

小动物肺功能仪(新行兴业科贸公司,北京);正置显微镜(Nikon 公司,日本);凝胶电泳系统(Bio-rad 公司,美国);凝胶成像系统(勤翔公司,上海)。

1.3　实验方法

1.3.1　动物分组及干预

动物实验分为两部分,第 1 部分研究 ORMDL3 在中性粒细胞哮喘中的作用,实验动物随机分为对照组、模型组、模型+NC-siRNA 组、模型+ORMDL3-siRNA 组,后 3 组进行中性粒细胞哮喘模型制备:第 1、7、14 天时给予 0.1 μg LPS 滴鼻、100 μg OVA 腹腔注射,第 15 天起给予 10 g/L OVA 雾化吸入激发、每天 1 次、每次 30 min、连续 14 d。模型+NC-siRNA 组、模型+ORMDL3-siRNA 组在第 15 天、即 OVA 激发前进行干预,分别给予 NC-siRNA 慢病毒、ORMDL3-siRNA 慢病毒 50 μL 经气道注入。

第 2 部分研究 ERS 在 ORMDL3 参与中性粒细

胞哮喘中的作用,实验动物随机分为溶剂对照组、模型+溶剂组、模型+NC-siRNA+溶剂组、模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组、模型+ORMDL3-siRNA+激动剂组,造模方法和慢病毒注射方法同第 1 部分,模型+ORMDL3-siRNA+激动剂组第 15 天起,给予 300 ng/kg 毒胡萝卜素腹腔注射、每天 1 次,其余各组给予等剂量溶剂腹腔注射、每天 1 次。

1.3.2 气道功能检测

末次激发后 24 h,采用小动物肺功能仪连接,测定 0.2 s 用力呼气容积(FEV0.2)占用力肺活量(FVC)的比值,FEV0.2/FVC 以及呼气峰流速(PEF)。

1.3.3 肺组织病理改变检测

完成气道功能检测后,处死大鼠并收集适量肺组织,生理盐水清洗后 4%多聚甲醛固定,制作病理切片后采用 HE 染色试剂盒进行实验,按照试剂盒说明书进行染色并在显微镜下观察肺组织病理改变。

1.3.4 蛋白表达水平检测

另取适量肺组织,采用组织裂解液进行匀浆、提取组织蛋白,检测蛋白浓度并取 30 μg 蛋白进行实验,将蛋白样本加入 SDS-聚丙烯酰胺凝胶,电泳分离不同分子量的蛋白后电转移至 NC 膜,4℃孵育 1∶1000 稀释的 ORMDL3、PERK、IRE1α、ATF6、Beclin-1、LC3 一抗或 1∶2500 稀释的 β-actin 一抗 16~24 h,室温孵育 1∶2000 稀释的二抗 1 h,最后在凝胶成像系统中显影得到蛋白条带,根据条带吸光值、以 β-actin 为内参,计算 ORMDL3、PERK、IRE1α、ATF6、Beclin-1、LC3 的表达水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件及 Prism 6.0 进行统计学分析及制图,实验数据均为计量资料,经正态性检验符合正态分布,采用平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,有统计学差异的资料进一步采用 LSD-t 法进行两两比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

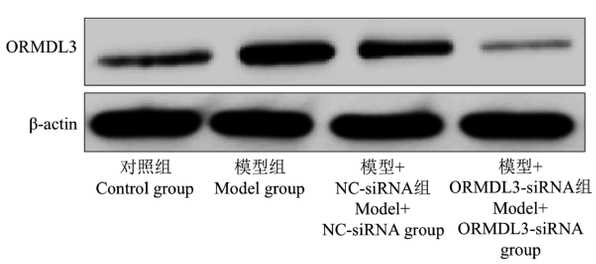
2 结果

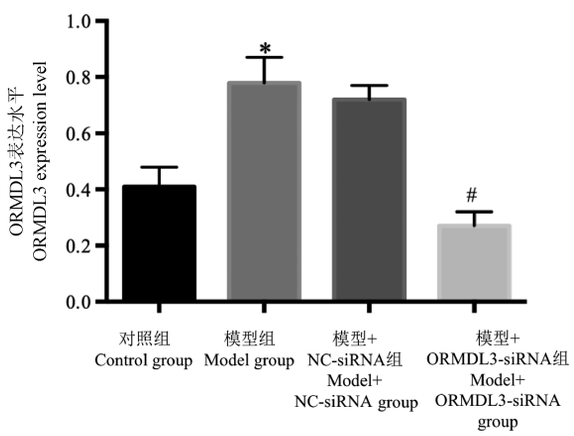
2.1 中性粒细胞哮喘模型大鼠肺组织中 ORMDL3 表达的变化及注射慢病毒敲低 ORMDL3 的效果

模型组大鼠肺组织中 ORMDL3 的表达水平较对照组升高($P<0.05$),模型+NC-siRNA 组肺组织中 ORMDL3 的表达水平较模型组无明显变化($P>0.05$),模型+ORMDL3-siRNA 组肺组织中 ORMDL3 的表达水平较模型+NC-siRNA 组降低($P<0.05$)。见图 1。

2.2 敲低 ORMDL3 对中性粒细胞哮喘模型大鼠气道功能的影响

模型组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平较对照组降低($P<0.05$),模型+NC-siRNA 组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平较模型组无明显变化($P>0.05$),模型+ORMDL3-siRNA 组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平较模型+NC-siRNA 组升高($P<0.05$)。见图 2。





注:与对照组相比,*$P<0.05$;与模型+NC-siRNA 组相比,#$P<0.05$。

图 1 4 组大鼠肺组织中 ORMDL3 表达水平的比较

Note. Compared with the control group, *$P<0.05$. Compared with model+NC siRNA group, #$P<0.05$.

Figure 1 Comparison of ORMDL3 expression level in lung tissues among four groups of rats

2.3　敲低 ORMDL3 对中性粒细胞哮喘模型大鼠肺组织病理改变的影响

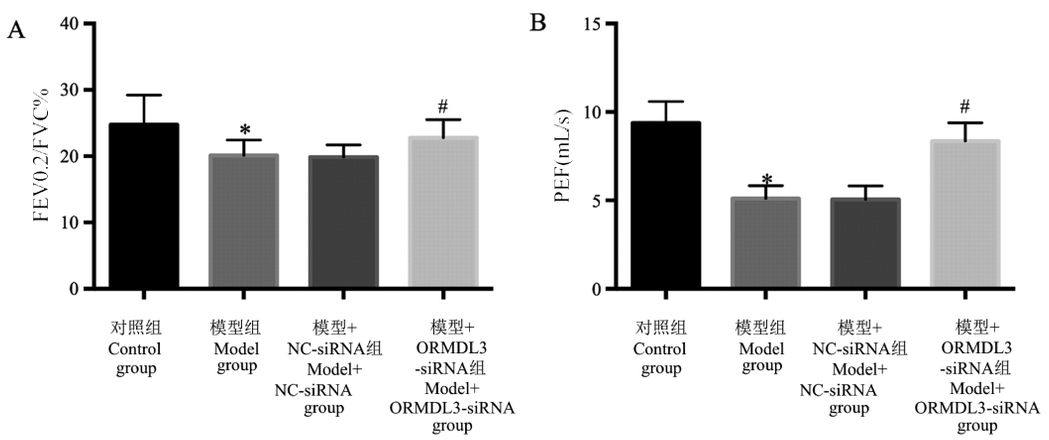
对照组肺组织结构正常、未出现病理改变；模型组、模型+NC-siRNA 组均出现炎症细胞浸润，支气管管壁及平滑肌、基底膜增厚，管腔变窄等病理改变；模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组大鼠的肺组织病理改变较模型+NC-siRNA+溶剂组改善；模型+ORMDL3-siRNA+激动剂组大鼠的肺组织病理改变较模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组加重。见图 3。

2.4　敲低 ORMDL3 对中性粒细胞哮喘模型大鼠肺组织中 ERS 标志基因表达的影响

模型组大鼠肺组织中 PERK、IRE1α、ATF6 的表达水平较对照组升高（$P<0.05$），模型+NC-siRNA 组肺组织中 PERK、IRE1α、ATF6 的表达水平较模型组无明显变化（$P>0.05$），模型+ORMDL3-siRNA 组肺组织中 ATF6 的表达水平较模型+NC-siRNA 组降低（$P<0.05$）、PERK 及 IRE1α 的表达水平较模型+NC-siRNA 组无明显变化（$P>0.05$）。见图 4。

2.5　敲低 ORMDL3 对中性粒细胞哮喘模型大鼠肺组织中自噬标志基因表达的影响

模型组大鼠肺组织中 Beclin-1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的表达水平较对照组升高（$P<0.05$），模型+NC-siRNA 组肺组织中 Beclin-1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的表达水平较模型组无明显变化（$P>0.05$），模型+ORMDL3-siRNA 组肺组织中 Beclin-1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的表达水平较模型+NC-siRNA 组降低（$P<0.05$）。见图 5。



注：与对照组相比，$^{*}P<0.05$；与模型+NC-siRNA 组相比，$^{\#}P<0.05$。

图 2　4 组大鼠气道功能的比较

Note. Compared with the control group, $^{*}P<0.05$. Compared with model+NC siRNA group, $^{\#}P<0.05$.

Figure 2　Comparison of airway function among four groups of rats

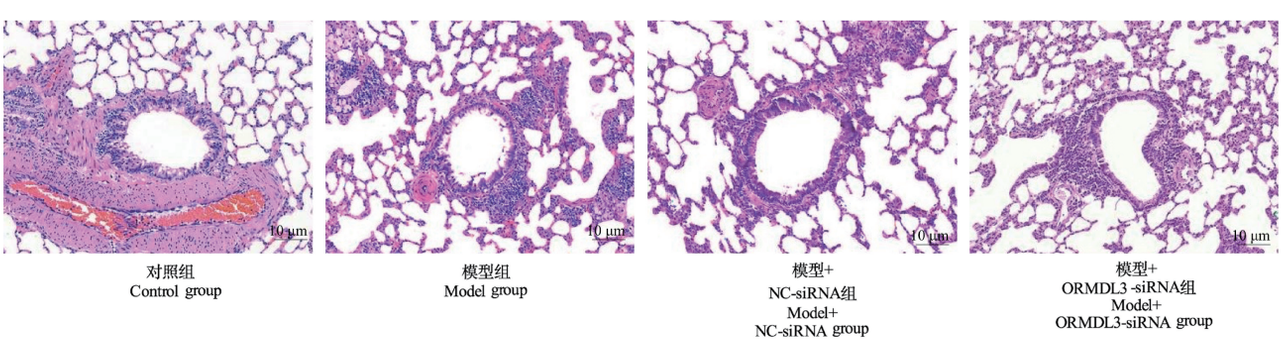


图 3　4 组大鼠肺组织病理改变的比较（HE 染色）

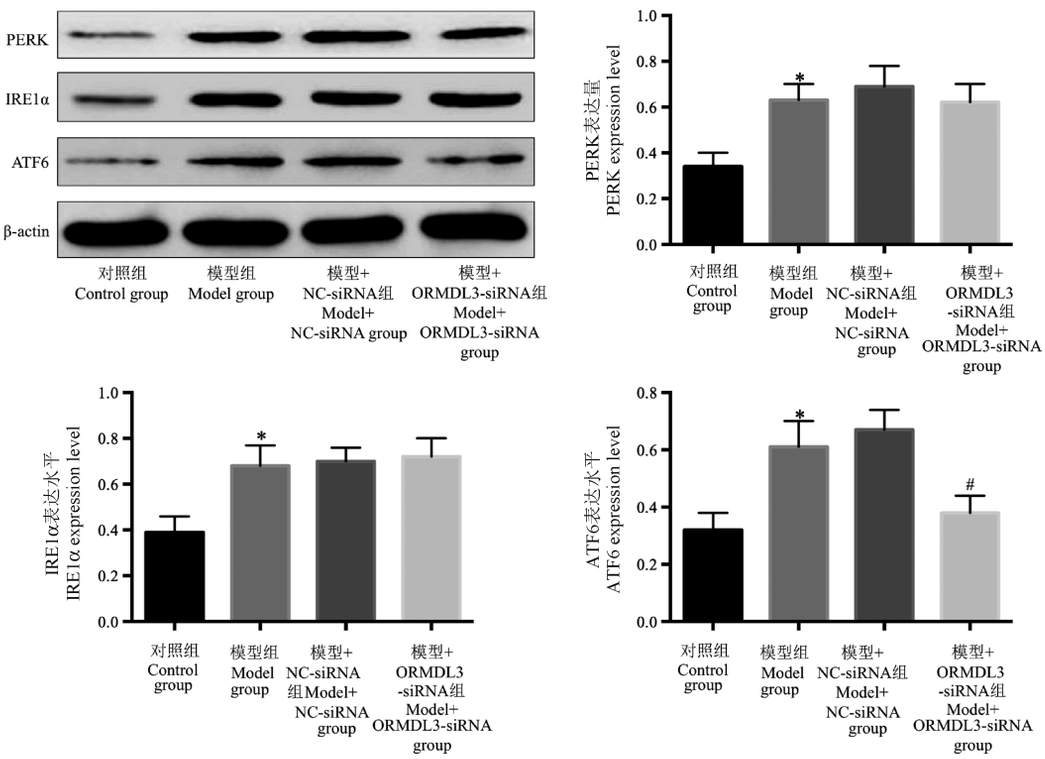
Figure 3　Comparison of pathological changes of lung tissue among four groups (HE staining)

2.6 ERS 激动剂对敲低 ORMDL3 改善中性粒细胞哮喘模型大鼠气道功能的影响

模型+溶剂组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平较溶剂对照组降低($P<0.05$),模型+NC-siRNA 组+溶剂组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平较模型+溶剂组无变化($P>0.05$),模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平较模型+NC-siRNA 组+溶剂组升高($P<0.05$),模型+ORMDL3-siRNA+激动剂组大鼠的 FEV0.2/FVC、PEF 水平较模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组降低($P<0.05$)。见图 6。

2.7 ERS 抑制剂对敲低 ORMDL3 改善中性粒细胞哮喘模型大鼠肺组织病理改变的影响

溶剂对照组肺组织结构正常、未出现病理改变;模型+溶剂组、模型+NC-siRNA 组+溶剂组均出现炎症细胞浸润,支气管管壁及平滑肌、基底膜增厚,管腔变窄等病理改变;模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组大鼠的肺组织病理改变较模型+NC-siRNA 组+溶剂组改善;模型+ORMDL3-siRNA+激动剂组大鼠的肺组织病理改变较模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组加重。见图 7。

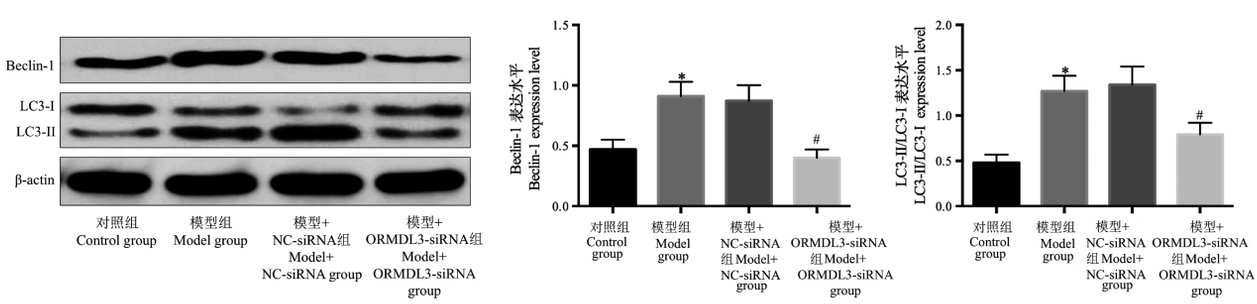


注:与对照组相比,$^{*}P<0.05$;与模型+NC-siRNA 组相比,$^{\#}P<0.05$。

图 4 4 组大鼠肺组织中 PERK、IRE1α、ATF6 表达水平的比较

Note. Compared with the control group, $^{*}P<0.05$. Compared with model+NC siRNA group, $^{\#}P<0.05$.

Figure 4 Comparison of PERK, IRE1α, ATF6 expression levels in lung tissue among four groups of rats



注:与对照组相比,$^{*}P<0.05$;与模型+NC-siRNA 组相比,$^{\#}P<0.05$。

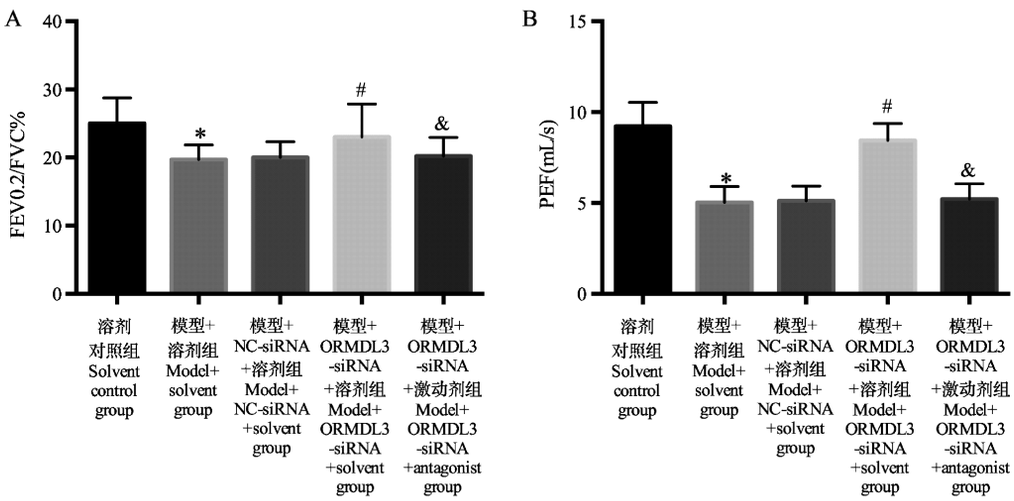
图 5 4 组大鼠肺组织中 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 表达水平的比较

Note. Compared with the control group, $^{*}P<0.05$. Compared with model+NC siRNA group, $^{\#}P<0.05$.

Figure 5 Comparison of Beclin-1, LC3-II/LC3-I expression levels in lung tissues among four groups of rats

2.8　ERS 抑制剂对敲低 ORMDL3 抑制中性粒细胞哮喘模型小鼠肺组织自噬的影响

模型+溶剂组大鼠肺组织中 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 的表达水平较溶剂对照组升高($P<0.05$),模型+NC-siRNA 组+溶剂组大鼠肺组织中 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 的表达水平较模型+溶剂组无明显变化($P>0.05$),模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组大鼠肺组织中 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 的表达水平较模型+NC-siRNA 组+溶剂组降低($P<0.05$),模型+ORMDL3-siRNA+激动剂组大鼠肺组织中 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 的表达水平较模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组升高($P<0.05$)。见图 8。



注:与溶剂对照组相比,$^{*}P<0.05$;与模型+NC-siRNA+溶剂组相比,$^{\#}P<0.05$;与模型+ ORMDL3-siRNA+溶剂组相比,$^{\&}P<0.05$。

图 6　5 组大鼠气道功能的比较

Note. Compared with the solvent control group, $^{*}P<0.05$. Compared with model+NC siRNA+solvent group, $^{\#}P<0.05$. Compared with model+ORMDL3 siRNA+solvent group, $^{\&}P<0.05$.

Figure 6　Comparison of airway function amomg five groups of rats

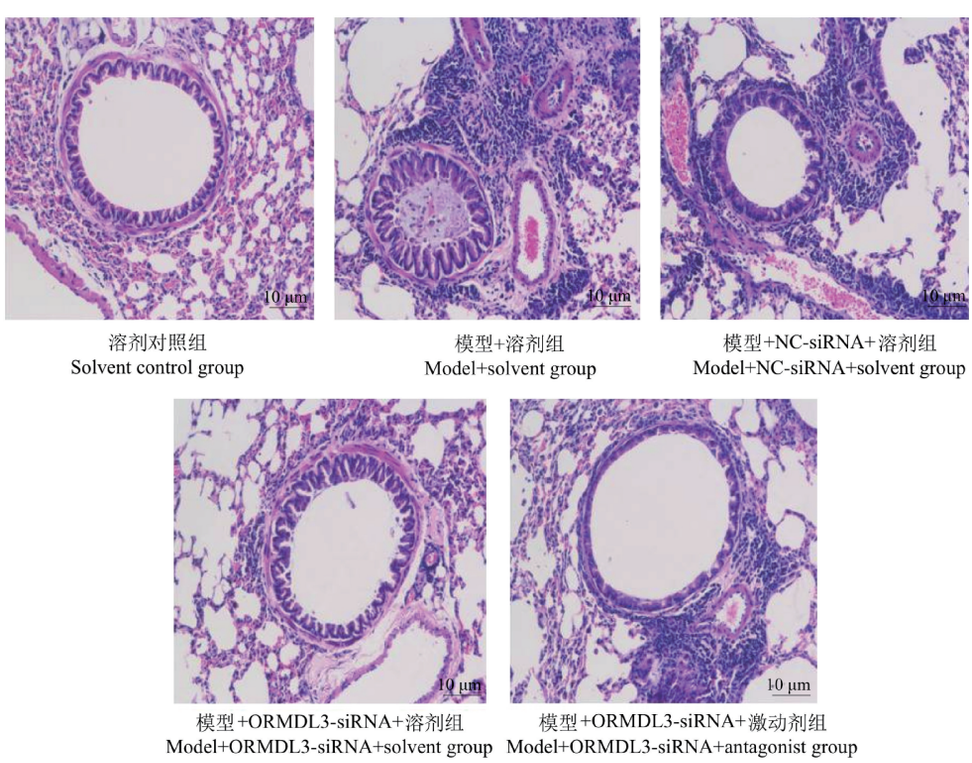
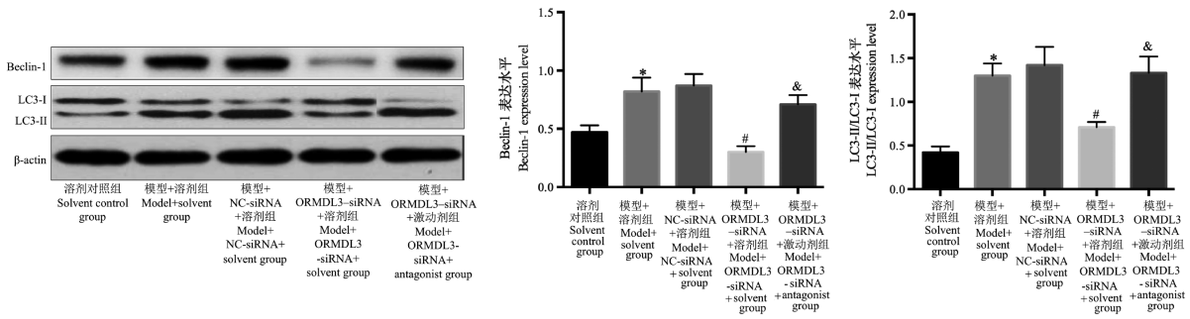


图 7　5 组大鼠肺组织病理改变的比较(HE 染色)

Figure 7　Comparison of pathological changes of lung tissue among five groups (HE staining)



注：与溶剂对照组比较，$^{*}P<0.05$；与模型+NC-siRNA+溶剂组比较，$^{\#}P<0.05$；与模型+ORMDL3-siRNA+溶剂组比较，$^{\&}P<0.05$。

图 8 5 组大鼠肺组织中 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 表达水平的比较

Note. Compared with the solvent control group, $^{*}P<0.05$. Compared with model+NC siRNA+solvent group, $^{\#}P<0.05$. Compared with model+ORMDL3 siRNA+solvent group, $^{\&}P<0.05$.

Figure 8 Comparison of Beclin-1, LC3-II/LC3-I expression levels in lung tissues among five groups of rats

3 讨论

中性粒细胞哮喘是哮喘的独立亚型，临床症状重、激素治疗反应差且机制未完全阐明。ORMDL3 基因属于 ORM 家族、定位于 17q21 染色体区，是哮喘易感基因；该家族另两个成员分别是 ORMDL1 及 ORMDL2，分别定位于 2q32 和 12q13.2 染色体区，未见其与哮喘相关的报道。本研究采用 LPS+OVA 致敏、OVA 激发的方式建立了中性粒细胞哮喘模型，模型大鼠出现了哮喘典型的气流受限、肺组织病理改变，且肺组织中 ORMDL3 表达增加，表明中性粒细胞哮喘模型制备成功且 ORMDL3 高表达与中性粒细胞哮喘的发病有关。进一步在 OVA 激发诱导哮喘前通过注射 ORMDL3-siRNA 慢病毒的方式敲低 ORMDL3 的表达，结果发现敲低 ORMDL3 的表达能够改善哮喘大鼠的气道功能及肺组织病理改变，表明 ORMDL3 表达增加与中性粒细胞哮喘的发病有关。

ORMDL3 具有多样的生物学功能，有研究报道 ORMDL3 在脾细胞[7]、β 细胞[8]、白细胞[9]中参与 ERS 的调控。ERS 是一种病理刺激下未折叠或错误折叠蛋白在内质网聚集引发的未折叠蛋白反应，由 PERK、IRE1α、ATF6 进行信号转导，其中 ORMDL3 主要通过 ATF6 通路激活 ERS。已有研究报道，在哮喘发病过程中存在 ERS 过度激活[10-12]，本研究也证实模型大鼠肺组织中 3 种 ERS 标志基因的表达水平均明显增加，与既往文献关于 ERS 与哮喘的报道一致[10-12]。在注射慢病毒敲低 ORMDL3 后，哮喘大鼠肺组织 ATF6 的表达水平降低，而 PERK、IRE1α 的表达水平无明显变化，表明 ORMDL3 参与 ERS 中 ATF6 通路的调控，高表达的 ORMDL3 可能通过激活 ERS 的 ATF6 通路参与哮喘发病，阻断 ORMDL3 抑制哮喘发病过程中 ERS 的 ATF6 通路并起到治疗作用。

ERS 在哮喘发病过程中的作用复杂，心脑血管相关的研究证实 ERS 是自噬的上游调控机制[13-14]。自噬是细胞内各种基质及细胞器通过溶酶体系统发生降解的过程，适度自噬有利于细胞在压力环境下存活，但过度激活的自噬会引起细胞损伤。在哮喘发病过程中自噬过度激活，使用自噬抑制剂能够改善哮喘大鼠的气道功能[15-16]。本研究在模型大鼠肺组织中检测到自噬标志基因 Beclin-1 及 LC3-II/LC3-I 的表达水平增加，敲低 ORMDL3 后 Beclin-1 及 LC3-II/LC3-I 的表达水平降低，表明高表达的 ORMDL3 在哮喘发病过程中参与自噬的激活。为了进一步阐明 ERS 介导的细胞自噬在 ORMDL3 参与中性粒细胞哮喘中的作用，本研究在敲低 ORMDL3 后给予 ERS 激动剂毒胡萝卜素干预，通过毒胡萝卜素激活 ERS 后，敲低 ORMDL3 改善气道功能、肺组织病理改变及抑制细胞自噬的作用发生逆转，表明 ORMDL3 参与中性粒细胞哮喘的作用与 ERS 介导的细胞自噬有关，阻断 ORMDL3 抑制哮喘发病过程中 ERS 介导的细胞自噬并起到治疗作用。

综上所述，在中性粒细胞哮喘的发病中，ORMDL3 参与 ERS 及细胞自噬的调控，高表达的 ORMDL3 通过 ERS 的 ATF6 通路激活细胞自噬，进而引起气流受限、肺组织病理改变。将来；阻断 ORMDL3 通过抑制 ERS ATF6 通路介导的细胞自噬改善气流受限、肺组织病理改变，有望成为治疗中性粒细胞哮喘的可能靶点。

参考文献：

[1] Graff S, Bricmont N, Moermans C, et al. Clinical and biological factors associated with irreversible airway obstruction in adult asthma [J]. Respir Med, 2020, 175: 106202.

[2] Daya M, Ortega VE. Asthma genomics and pharmacogenomics [J]. Curr Opin Immunol, 2020, 66: 136-142.

[3] Miao K, Zhang L, Pan T, et al. Update on the role of endoplasmic reticulum stress in asthma [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(4): 1168-1183.

[4] Dastghaib S, Kumar PS, Aftabi S, et al. Mechanisms targeting the unfolded protein response in asthma [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 64(1): 29-38.

[5] Dileepan M, Ha SG, Rastle-Simpson S, et al. Pulmonary delivery of ORMDL3 short hairpin RNA-a potential tool to regulate allergen-induced airway inflammation [J]. Exp Lung Res, 2020, 46(7): 243-257.

[6] Kitazawa H, Masuko H, Kanazawa J, et al. ORMDL3/GSDMB genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked to total serum IgE levels but not to allergic sensitization [J]. Allergol Int, 2021, 70(1): 55-60.

[7] Dang J, Bian X, Ma X, et al. ORMDL3 facilitates the survival of splenic B cells via an ATF6α-endoplasmic reticulum stress-beclin1 autophagy regulatory pathway [J]. J Immunol, 2017, 199(5): 1647-1659.

[8] Yang W, Sheng F, Sun B, et al. The role of ORMDL3/ATF6 in compensated beta cell proliferation during early diabetes [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(9): 2787-2796.

[9] Liu YP, Rajamanikham V, Baron M, et al. Association of ORMDL3 with rhinovirus-induced endoplasmic reticulum stress and type I Interferon responses in human leucocytes [J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47(3): 371-382.

[10] Delmotte P, Sieck GC. Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial function in airway smooth muscle [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 15(7): 374.

[11] Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(478): eaau5266.

[12] Unno H, Miller M, Rosenthal P, et al. Activating transcription factor 6α (ATF6α) regulates airway hyperreactivity, smooth muscle proliferation, and contractility [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(1):439-442.

[13] 高鲁方, 周涛, 杨列红, 等. 自噬在内质网应激预处理减轻缺血再灌注心肌损伤中的作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(6): 1076-1079.

[14] 齐文涛, 武永康. 内质网应激在蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的作用 [J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(7): 655-659.

[15] 冉琴, 张雷, 邱玉环, 等. 3-甲基腺嘌呤对支气管哮喘小鼠气道炎症及气道高反应和黏液分泌的影响 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(3): 185-192.

[16] Silveira JS, Antunes GL, Kaiber DB, et al. Autophagy induces eosinophil extracellular traps formation and allergic airway inflammation in a murine asthma model [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(1): 267-280.

〔收稿日期〕2021-01-18