DOI-10.14188/j.1671-8852.2024.0090
文章编号 1671-8852(2025)03-0291-07

抑制肝激酶B1上调M1肺泡巨噬细胞极化促进过敏性哮喘气道炎症反应

兰 舰 张睿昱 杜 慧 刘 智 雷雨溪 赵东赤
武汉大学中南医院儿科 湖北 武汉 430071

摘要 目的：探究肝激酶B1(LKB1)是否通过影响肺泡巨噬细胞(AMs)极化进而影响过敏性哮喘气道炎症。方法：将20只雌性BALB/c小鼠随机分为对照组、哮喘组、siRNA(si-LKB1)干预组和错配siRNA对照组4组，每组5只。使用卵清蛋白(OVA)致敏激发，建立急性过敏性哮喘的小鼠模型。在激发前1 d通过小鼠尾静脉注射分别给予si-LKB1和错配siRNA，并在连续激发3 d后，取肺泡灌洗液和肺组织检测。蛋白免疫印迹法检测肺组织LKB1表达水平；qPCR检测肺组织中mRNA水平，验证siRNA的敲低效果；HE和PAS染色检测小鼠肺组织炎症损伤；流式细胞术(FCS)检测肺泡灌洗液中细胞因子水平和AMs极化表型。结果：过敏性哮喘小鼠肺组织中LKB1表达比对照组明显增加(约为1.84倍)。抑制LKB1后，HE和PAS染色显示小鼠气道炎性细胞浸润加重，气管壁增厚更明显，杯状细胞明显增生。相较于哮喘组，敲低LKB1后肺泡灌洗液中TNF-α[(298.36±22.18) pg•mL^{-1} *vs* (218.78±35.83) pg•mL^{-1})、IL-4 [(26.70±0.87) pg•mL^{-1} *vs* (21.45±0.82) pg•mL^{-1}]升高；而IL-10 [(9.02±1.27) pg•mL^{-1} *vs* (19.26±0.75) pg•mL^{-1}]降低；灌洗液中AMs占比增加[(18.57±0.73)% *vs* (7.49±0.81)%]，且AMs中M1型巨噬细胞占比显著增加[(63.40±1.49)% *vs* (23.16±2.10)%]。哮喘组肺组织中LKB1蛋白表达水平增加[正常对照组(1.00±0.11) *vs* 哮喘组(1.84±0.07)，$P<0.05$]。结论：LKB1可以抑制AMs向M1方向极化并且减轻过敏性哮喘气道炎症的作用。抑制LKB1表达可以上调气道中TNF-α、IL-4等促炎因子的表达，促进气道中AMs聚集并向M1方向极化，并加重过敏性哮喘气道炎症。

关键词 过敏性哮喘；LKB1；巨噬细胞极化；气道炎症
中图分类号 R725.6
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Inhibition of LKB1 upregulation suppresses M1 alveolar macrophage polarization and promotes allergic asthmatic airway inflammatory responses

LAN Jian, ZHANG Ruiyu, DU Hui, LIU Zhi, LEI Yuxi, ZHAO Dongchi
Dept. of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate whether liver kinase B1 (LKB1) influences airway inflammation in allergic asthma by affecting the polarization of alveolar macrophages (AMs). **Methods:** Twenty female BALB/c mice were randomly divided into four groups: control group, asthma group, siRNA (si-LKB1) intervention group, and mismatched siRNA control group, with five mice in each group. The mouse model of acute allergic asthma was established by sensitization with ovalbumin (OVA). One

作者简介：兰舰，男，1998—，医学硕士生，主要从事儿童呼吸道病毒感染与免疫研究，E-mail:lanxiaojian1234@163.com
通信作者：赵东赤，男，1964—，医学博士，主任医师，教授，博士生导师，主要从事儿童呼吸道感染、免疫缺陷病和新生儿疾病研究，E-mail:zhao_wh2004@hotmail.com

day before sensitization, si-LKB1 and mismatched siRNA were injected into the mice via the tail vein, respectively. After continuous stimulation for 3 days, alveolar lavage fluid and lung tissue were collected for detection. Western Blot was used to detect the expression level of LKB1 in mouse lung tissue; qPCR was used to detect the mRNA level in mouse lung tissue to verify the knockdown effect of siRNA; HE and PAS staining were performed to evaluate inflammation and injury in mouse lung tissues; Flow cytometry was used to detect the levels of cytokines and AMs polarization phenotype in bronchoalveolar lavage fluid. **Results:** In the lung tissues of mice with allergic asthma, the expression of LKB1 significantly increased by approximately 1.84 times as compared with the control group. Inhibiting LKB1 led to increased inflammatory cell infiltration, more pronounced thickening of the bronchial walls, and noticeable hyperplasia of goblet cells, as observed through HE and PAS staining. Compared with those in the asthma group, knocking down LKB1 resulted in elevated levels of TNF-α ((298.36±22.18) pg•mL^{-1} *vs* (218.78±35.83) pg•mL^{-1}) and IL-4 ((26.70±0.87) pg•mL^{-1} *vs* (21.45±0.82) pg•mL^{-1}) in alveolar lavage fluid; meanwhile, IL-10 ((9.02±1.27) pg•mL^{-1} *vs* (19.26±0.75) pg•mL^{-1}) decreased. The proportion of AMs the alveolar lavage fluid increased as (18.57±0.73)% *vs* (7.49±0.81%), and the proportion of M1 type macrophages to AMs increased as (63.40±1.49)% *vs* (23.16±2.10)%. **Conclusion:** LKB1 can inhibit the polarization of AMs towards M1 and alleviate allergic asthma airway inflammation. Inhibiting LKB1 expression can upregulate the expression of pro-inflammatory factors such as TNF-α and IL-4 in the airway, promote the aggregation of AMs in the airway and their polarization towards M1, and exacerbate allergic asthma airway inflammation.

Key Words Allergic Asthma; LKB1; Macrophage Polarization; Airway Inflammation

哮喘是儿童常见的呼吸道疾病之一,其中过敏性哮喘达80%以上[1]。急性和慢性气道炎症是过敏性哮喘的主要病理特征,具体表现为炎性细胞、肥大细胞、嗜酸粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞的浸润、黏膜下组织水肿、杯状细胞增生以及气道分泌物的增加等。随着气道炎症的反复或持续,导致气道平滑肌的增生,上皮细胞黏液化生,上皮下胶原沉积纤维化,以及基底膜增厚等气道结构的病理变化[2]。

肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages,AMs)为天然免疫系统中关键组成,对于维持肺组织免疫稳态至关重要[3]。AMs是一个具有功能异质性的群体。一方面AMs能捕获、吞噬吸入气道的过敏原保护气道,另一方面可产生多种促炎因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子(TNF-α)等,参与驱动炎症反应并募集中性粒细胞、单核细胞和树突状细胞,加剧炎症反应[4-6]。AMs具有可塑性,受到不同刺激后可极化为不同的表型进而发挥相应功能,这一过程被称为巨噬细胞极化。按照经典巨噬细胞极化谱,AMs可分为M1和M2型巨噬细胞[7]:M1型巨噬细胞参与启动炎症反应和清除病原体等过程[8]。而M2型巨噬细胞则参与抑制炎症反应、促进组织修复、清除死亡细胞或组织的过程[8]。巨噬细胞的功能与极化相关,是影响哮喘发生发展的重要环节[6-7,9]。因此,通过分子干预和调节巨噬细胞极化,在改善哮喘病程中具有一定的潜力。

肝激酶B1(liver kinase B1,LKB1)是一种丝氨酸-苏氨酸激酶,最初在Peutz-Jeghers综合征中被发现[10]。作为抑癌基因,LKB1与多种肿瘤的发病机制相关,包括肺癌、胰腺癌、胃肠道癌等[11]。已经证实LKB1参与多个生理过程,如细胞极化、细胞凋亡、细胞代谢和细胞周期调节[12]。LKB1参与调节巨噬细胞功能,抑制LPS诱导的巨噬细胞炎症,是炎症反应的负调节剂[13]。目前LKB1在过敏性哮喘气道炎症反应及AMs极化调节作用的研究报道较少。因此,本研究通过尾静脉注射siRNA抑制小鼠肺组织LKB1的表达,探究其在过敏性哮喘气道炎症和AM极化中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组 无特定病原体(specific pathogen free,SPF)级的3周龄BALB/c雌性小鼠

20 只，体质量（20±1.0）g，购自斯莱克景达实验动物有限公司（湖南）。饲养于武汉大学中南医院动物实验中心 SPF 环境中适应 1 周。本实验经武汉大学中南医院动物实验伦理委员会审核批准（编号：ZN2022208）。

1.2　构建动物模型　将 20 只小鼠随机分为 4 组：对照组（A），哮喘模型组（B），si-LKB1 干预组（C）和错配 siRNA 干预组（D），每组 5 只小鼠，具体造模过程如下：（1）小鼠致敏实验：在第 1 天和第 14 天，通过腹腔注射 200 μL 的致敏液，1 次/d，一共 2 次；（2）给予 siRNA 和错配 RNA：在第 20 天时，si-LKB1 干预组和错配 RNA 组小鼠采用尾静脉注射的方式向每只小鼠注射 200 μL 的含 si-LKB1001 20 μg 的溶液；（3）激发实验：从第 21 天开始，通过滴鼻的方式经气道滴入激发液 20 μL，1 次/d，连续 3 d。对照组模拟致敏和激发均用等量的 PBS 代替（图 1）。

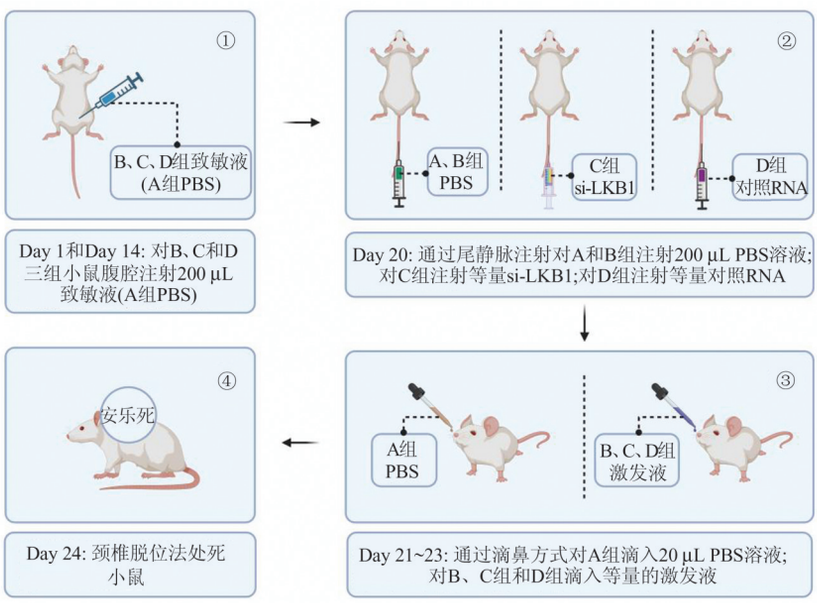


图 1　动物实验具体流程

A 组：对照组；B 组：哮喘模型组；C 组：si-LKB1 干预组；D 组：错配 RNA 组

1.3　siRNA 设计与合成　本实验使用的 si-LKB1（NCBI ID 20869）和错配 siRNA（阴性对照）均由锐博生物技术有限公司（广州）设计、合成，并以干粉的形式保存于－20 ℃冰箱中。如表 1 所示，共设计合成 3 条候选 siRNA 序列。转染方法采用参考文献[14]所提及的方法将 siRNA 干粉用林格氏液重悬至 0.1 μg/mL，采用尾静脉注射的方式向每只小鼠注射 200 μL 的含 siRNA 20 μg 的溶液。每条 siRNA 序列转染 3 只小鼠，24 h 颈椎脱位法处死后，提取肺组织匀浆，提取总 RNA，使用 qPCR 检测靶基因表达水平并计算抑制效率。结果如图 2 所示，3 条候选序列均可以显著抑制小鼠肺组织 LKB1 mRNA 转录（抑制效率分别为：siLKB1-001 96.1%、siLKB1-002 93.3%、siLKB1-003 93.6%），最终选择效率最高的 siLKB1-001 用于后续实验。

表 1　siRNA 序列

名称	序列（5′—3′）
错配 RNA	TTCTCCGAACGTGTCACGT
siLKB1-001	GGAAGACTTGTTTGACATT
siLKB1-002	GGAGAAGCAGAAGATGTAT
siLKB1-003	GGAGGAGGAAGACTTGTTT

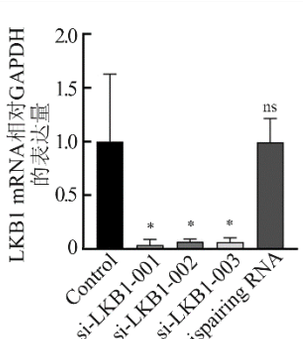


图 2　siRNA 抑制小鼠肺组织靶基因效果

与对照组（Control）相比，$^{*}P<0.05$，ns：$P>0.05$

1.4　小鼠肺组织病理　取小鼠整个左肺组织，置入 4% 多聚甲醛固定 48 h。经过脱水，透明和包埋后制成肺组织切片。为评估肺部炎症和气道杯状细胞增生情况，对肺组织切片进行 HE 和 PAS 染色。HE 染色后，显微镜下观察肺组织炎症细胞浸润和

气道上皮组织损伤,PAS染色观察气道黏液分泌和杯状细胞增生。根据气道周围炎症细胞浸润的层数,采用5点评分法[15]对炎症进行评分,标准如下:(1)0分,气道周围无炎性细胞浸润;(2)1分,气道周围少量炎性细胞浸润;(3)2分,气道周围环绕着1层细胞厚度的炎性细胞;(4)3分,气道周围环绕着2~4层细胞厚度的炎性细胞;(5)4分,气道周围环绕着4层细胞厚度以上的炎性细胞。应用SlideViewer软件,在200×倍显微镜视野下观察并记录视野下气道周围炎性细胞浸润程度和气道上皮杯状细胞增生程度。每组选择3张切片,每张切片随机选择5个视野。

1.5 小鼠肺组织LKB1表达 通过实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)和Western Blot两种方法对LKB1进行检测。使用组织/细胞RNA快速提取试剂盒(Aidlab,中国北京),HiScript Ⅱ qRT SuperMix Ⅱ 和UltraSYBR Mixture(Vazyme,中国南京)进行qRT-PCR检测肺组织LKB1 mRNA水平,cDNA所用的引物委托生工生物工程股份有限公司设计合成(上海),具体序列如表2所示。使用兔抗鼠LKB1、山羊抗鼠HRP-单克隆IgG抗体(Proteintech,中国武汉)、兔抗鼠β-actin单克隆抗体(Absin,中国上海)进行Western Blot实验检测肺组织LKB1蛋白表达水平。

表2 LKB1和β-actin扩增引物序列

基因名称	正向序列(5′—3′)	反向序列(5′—3′)
LKB1	GCCCACCACTCTCTGACCTACTC	CAAGTCTTCCTCCTCCTCCTCCTC
GAPDH	CTCTCTGCTCCTCCCTGTTC	TACGGCCAAATCCGTTCACA

1.6 流式细胞术 收集新鲜肺泡灌洗液,并使用细胞计数板计数后按每管10^5个细胞/mL分装后。无菌PBS溶液清洗2次,400 *g*离心5 min,收集上清备用,200 μL无菌PBS重悬,加入Fc受体封闭抗体(每100 μL加0.5 μg)冰上封闭10 min。加入抗体PE-F4/80和FITC-CD86(Elabscience,中国武汉),4 ℃避光孵育30 min,PBS清洗1次。按照胞内因子固定破膜试剂盒说明书的步骤进行胞内抗体孵育胞内抗体APC-CD206(Elabscience,中国武汉),完成后加入适量PBS重悬细胞。收集的上清按照小鼠Th1/Th2/Th17细胞因子检测试剂盒(Univ-g,中国上海)操作检测小鼠肺泡灌洗液细胞因子浓度。使用美国贝克曼生物科技有限公司生产的Cytoflex流式细胞仪上机检测,并使用CytExpert软件对流式结果进行分析。

1.7 统计学分析 以GraphPad Prism 9.0软件进行统计分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,配对样本均数的比较采用配对样本*t*检验,采用单因素方差分析比较多组间样本均数的差异,并采用SNK-*q*法进行组间的两两比较。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘小鼠肺部LKB1表达升高 Western Blot检测小鼠肺组织中LKB1的蛋白表达水平,结果显示哮喘组LKB1的蛋白表达水平显著高于对照组(图3A),灰度值量化后两组差异具有统计学意义(图3B,$P<0.05$)。qRT-PCR结果显示哮喘小鼠肺组织LKB1 mRNA水平与对照组小鼠相比差异无统计学意义(图3C,$P>0.05$),而哮喘组肺泡灌洗液中细胞的LKB1 mRNA水平比对照组高(图3D,$P<0.05$)。

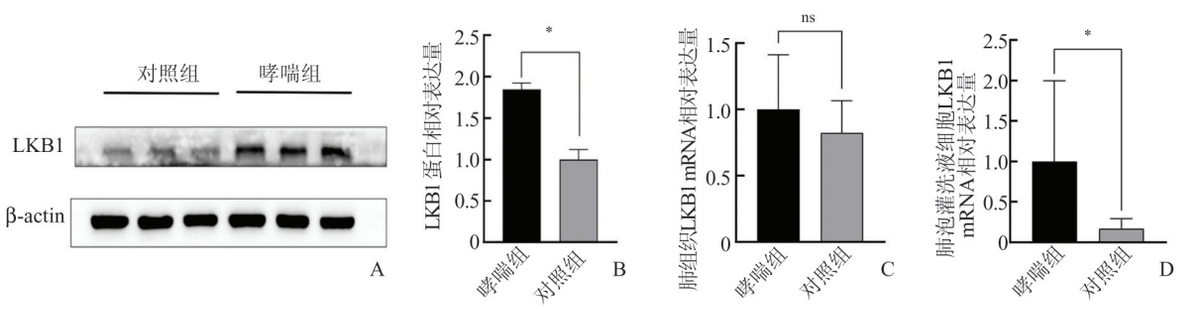


图3 哮喘组和对照组小鼠肺组织及肺泡灌洗液细胞中LKB1蛋白、mRNA相对表达量的比较

A. Western Blot检测小鼠肺组织中LKB1的蛋白表达水平;B. LKB1蛋白条带灰度值量化结果;C. 肺组织中LKB1 mRNA的相对表达量;D. 肺泡灌洗液细胞中LKB1 mRNA的相对表达量。*$P<0.05$,ns:$P>0.05$

2.2　抑制 LKB1 表达加剧过敏性哮喘气道炎症　小鼠肺组织 HE 和 PAS 结果分别如图 4A 和 4B 所示，对照组小鼠气管壁和肺泡壁结构完整，未观察到管壁增厚和气道上皮杯状细胞增生，未见炎性细胞浸润。哮喘组小鼠气道管壁和肺泡壁增厚，支气管周围可见炎性细胞浸润（$P<0.05$），少量气道上皮杯状细胞增生，气道内有少量黏液分泌。si-LKB1 干预组气道管壁明显增厚，可见管腔狭窄，气道上皮杯状细胞明显增生，气道黏液分泌和支气管周围炎性细胞浸润更加严重（$P<0.05$）。错配 siRNA 组的病理表现和哮喘组相似（$P>0.05$）。各组炎症病理评分的比较见图 5A。

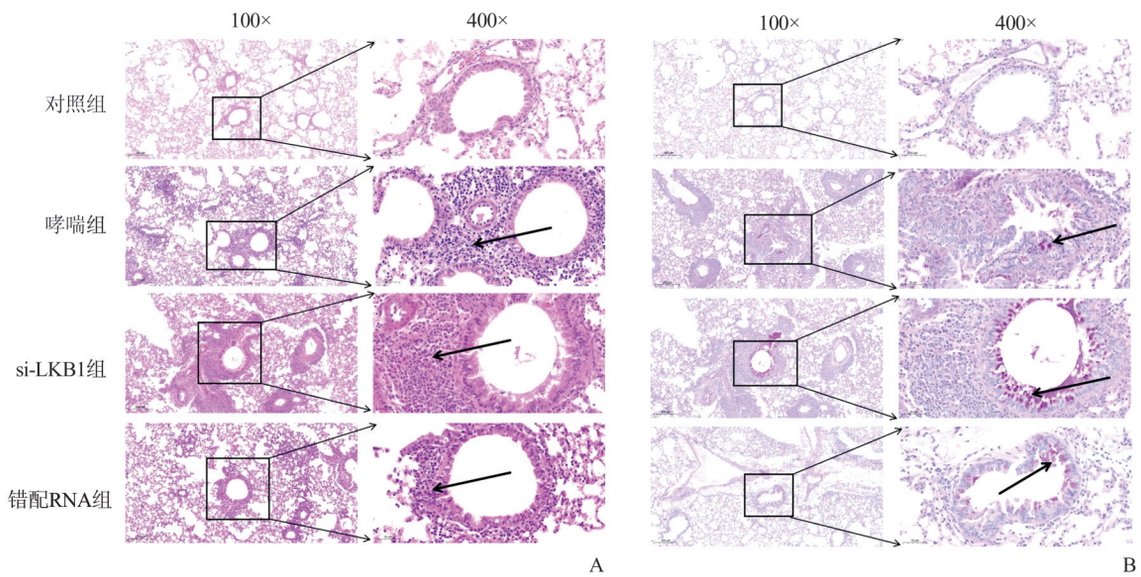


图 4　小鼠肺组织 HE 染色和 PAS 染色照片

A. HE 染色照片；B. PAS 染色照片。图片放大倍数左侧为 100×，右侧为 400×

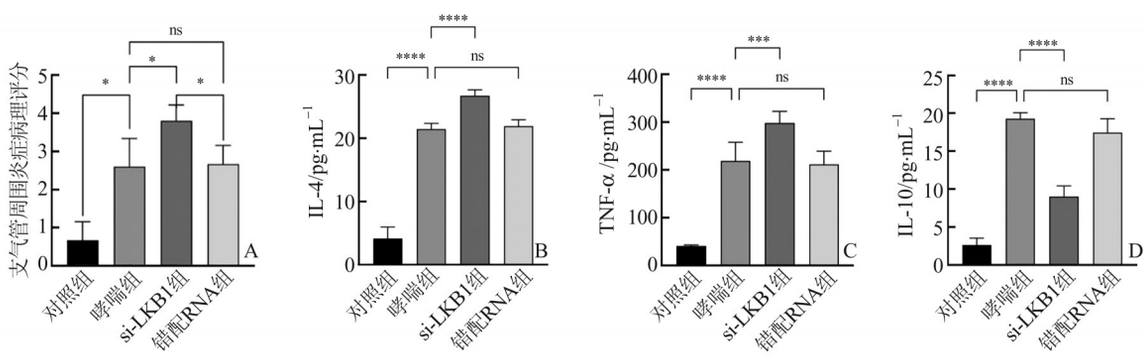


图 5　小鼠肺组织支气管周围炎症病理评分和小鼠肺泡灌洗液中细胞因子水平的比较

A. 支气管周围炎症病理评分的比较；B～D. 肺泡灌洗液中 IL-4、TNF-α、IL-10 水平的比较。$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$，$^{****}P<0.000\,1$，ns：$P>0.05$

2.3　抑制 LKB1 加剧小鼠肺泡灌洗液中炎性因子含量　为了进一步探究抑制 LKB1 表达对气道炎症的影响，在激发 3 d 后，我们收集各组小鼠肺泡灌洗液，检测气道炎症相关细胞因子含量。如图 5B-D 所示：与正常小鼠相比，哮喘小鼠和 si-LKB1 干预的小鼠肺泡灌洗液中的 TNF-α、IL-4 和 IL-10 含量均升高（$P<0.05$）。而相较于哮喘组小鼠，抑制 LKB1 表达后，TNF-α 和 IL-4 的含量升高（$P<0.05$），IL-10 的含量降低（$P<0.05$）。

2.4　抑制 LKB1 上调小鼠 M1 肺泡巨噬细胞极化　为了探究 LKB1 对肺泡巨噬细胞极化的影响，我们收集各组小鼠肺泡灌洗液中的细胞作流式细胞分析（图 6A），F4/80^{+} 代表 AMs，F4/80^{+}CD86^{+} 代表 M1 巨噬细胞，F4/80^{+}CD206^{+} 代表 M2 巨噬细胞。如图 6B 所示，和对照组小鼠相比，哮喘小鼠的肺泡灌洗液中肺泡巨噬细胞在流式细胞术收集的所有细胞中占比增加（$P<0.05$），M1 巨噬细胞百分比下降（$P<0.05$），M2 巨噬细胞百分比上升（$P<0.05$）。相较于哮喘小鼠，抑制 LKB1 表达后，肺泡巨噬细胞占比升高（$P<0.05$），M1 巨噬细胞的百分比增加（P

<0.05)。错配siRNA组结果与哮喘组相似($P>$ 0.05)。见图6C。

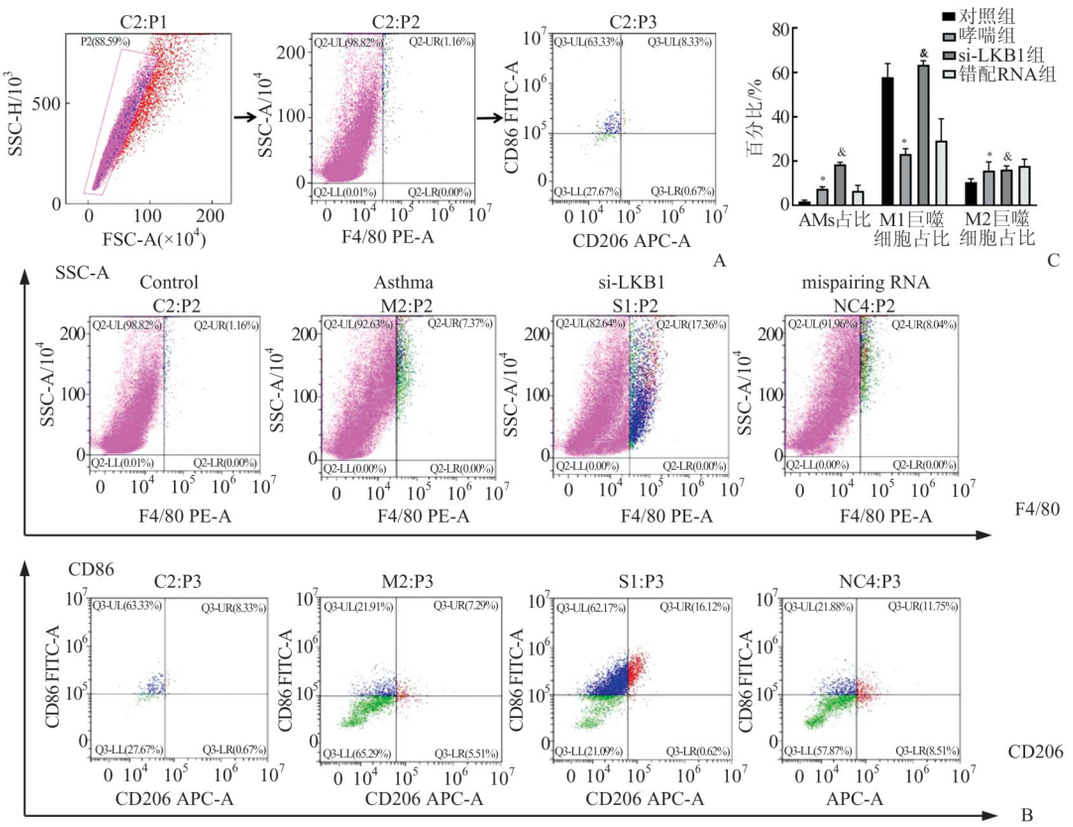


图6 流式细胞术过程及结果的比较

A. 流式细胞术圈门过程图;B. 各组小鼠肺泡灌洗液的流式细胞术结果图;C. 小鼠肺泡灌洗液中AMs及M1/M2巨噬细胞占比。与对照组相比,$^{*}P<0.05$;与哮喘组相比,$^{\&}P<0.05$,ns:$P>0.05$

3 讨论

既往研究[16]已经报道LKB1可以激活巨噬细胞中的AMP活化蛋白激酶(AMPK),抑制促炎因子和趋化因子的产生,从而发挥抗炎作用。然而,LKB1是否参与过敏性哮喘气道炎症的过程仍不清楚。在本研究中,我们观察到抑制小鼠肺组织中LKB1的表达后,哮喘小鼠的肺组织呈现更严重的病理变化,气道中促炎因子如TNF-α、IL-4、IL-2等含量上升,肺泡灌洗液中AMs的计数增加,M1特征的巨噬细胞占比增加。表明LKB1可能在减轻过敏性哮喘气道炎症方面具有潜在作用,LKB1可能成为改善过敏性哮喘患者预后的潜在治疗靶点。

哮喘本质上是由多种炎症细胞、细胞因子和多条信号通路参与的慢性气道炎症。气道炎症是其最主要的病理特征。在哮喘气道炎症发生的过程中,嗜酸粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞等多种炎症细胞被激活并向炎症部位聚集,同时释放IL-4、TNF-α、IL-2等促炎因子,导致气道上皮细胞损伤,引起气道炎症[2]。这些促炎因子如TNF-α、IL-2、IL-4及抗炎因子IL-10在炎症反应和疾病中发挥关键作用。TNF-α可以介导嗜酸粒细胞向炎症部位的聚集并抑制其凋亡[17]。作为Th1类细胞因子,TNF-α还可以诱导巨噬细胞M1极化。同TNF-α、IL-2也是Th1类细胞因子,诱导T细胞表达MHCⅡ类抗原和释放TNF-α等炎性介质,同时影响Th1与Th2细胞分化平衡[18]。IL-4是Th2类细胞因子,促使M2巨噬细胞极化,参与募集嗜酸粒细胞和气道重塑等过程。IL-10作为一种重要的抗炎分子,是Th2类细胞因子,能诱导巨噬细胞M2极化,并抑制Th1细胞增殖和释放炎性介质[17]。

在本实验中,相较于对照组,哮喘组和si-LKB1干预组小鼠均出现气道炎症。然而,抑制LKB1表达后,支气管周围炎性细胞浸润显著增多,气管管壁增厚,气道黏液分泌以及杯状细胞的生成明显增加。抑制LKB1表达后,肺泡灌洗液中TNF-α、IL-2

和IL-4的含量均高于哮喘组，其中TNF-α的水平与炎症严重程度呈正相关，这表明抑制LKB1表达后哮喘气道炎症加重。IL-10含量的降低进一步说明哮喘气道炎症的加重。因此，本研究结果间接提示LKB1在哮喘发作时可能发挥潜在的抑制炎症作用，从而平衡机体的免疫平衡，但抑制LKB1表达加剧过敏性哮喘气道炎症反应增加。

然而，肺部转录组学研究[19]发现，哮喘患者肺组织中LKB1的mRNA水平并未发生显著改变。对哮喘组和对照组小鼠肺组织的LKB1 mRNA水平检测也得出相似结论。然而Western Blot却显示哮喘小鼠的肺组织LKB1蛋白表达升高。通过进一步检测小鼠肺泡灌洗液中收集的细胞，发现哮喘组的灌洗液细胞中LKB1 mRNA水平高于对照组。这些结果表明LKB1的表达上升主要发生在气道炎症细胞或气道上皮细胞中，而非整体肺组织。既往研究表明LKB1是炎症反应的负性调节剂，而在本研究中我们也发现抑制LKB1表达会加重气道炎症。因此LKB1可能在过敏性哮喘气道炎症反应中负反馈表达增加，防止炎症反应进一步损伤气道。此外，肺组织中包括多种细胞类型，样本的异质性导致测得的肺组织细胞和肺泡灌洗液细胞的LKB1 mRNA水平存在差异。因此还需进一步观察LKB1表达是否会随着哮喘病程的发展而变化。

AMs作为气道的天然免疫细胞，参与维持肺部免疫稳态和抗击病原体的先天免疫反应[20]。已被证实巨噬细胞极化参与哮喘的发病过程[21]在屋尘螨（HDM）诱导的过敏小鼠模型和农场粉尘提取物（FDE）诱导的非过敏小鼠模型中[22]，FDE模型显示小鼠肺部M1巨噬细胞极化增加，HDM模型显示M2巨噬细胞极化增加。这表明M1巨噬细胞可能参与非过敏性哮喘中的炎症反应，而M2巨噬细胞参与过敏性哮喘中的炎症反应。在临床研究中发现M2型巨噬细胞在哮喘患者肺部显著活化[9]。因此，干预AMs的极化可能成为治疗哮喘的新途径。在本研究中，通过观察到抑制LKB1表达后，肺泡灌洗液中M1型巨噬细胞占比显著上升，而M2型巨噬细胞的百分比无显著变化。这表明抑制LKB1可导致M1型巨噬细胞的极化。M1型巨噬细胞与重症哮喘相关，可通过活性氧（ROS）诱导加剧组织损伤，阻碍组织再生和伤口愈合，从而气道炎症反应[8]。抑制M1型巨噬细胞的极化有望减轻气道损伤，降低气道重构的风险，因此可能成为改善哮喘患者预后和提高生存质量的治疗策略。

本实验存在一定的局限性。LKB1可能通过其他途径参与过敏性哮喘引起的气道炎症。除了巨噬细胞外，LKB1也参与T细胞的发育、活化和代谢[16]，缺乏LKB1的T细胞在成熟和活力等方面存在缺陷，但是可以分泌更多的促炎因子。还需要进一步研究LKB1过表达对气道炎症的影响，以及LKB1表达是否随哮喘病程的变化而改变。

总之，通过干预巨噬细胞的极化，LKB1参与过敏性哮喘引起的气道炎症反应，为深入研究和治疗过敏性哮喘的发病机制提供了新的思路。

参考文献

[1] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹)，中华医学会呼吸病学分会哮喘学组 . 中国过敏性哮喘诊治指南（第一版，2019年）[J]. 中华内科杂志，2019，58(9)：636-655.
Respiratory Allergy Group of Chinese Society of Allergy，Asthma Group of Chinese Thoracic Society of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of allergic asthma (2019，the first edition)[J]. Chin J Intern Med，2019，58(9):636-655.

[2] MICHAEL RAMSAHAI J，HANSBRO P M，WARK P A B. Mechanisms and management of asthma exacerbations[J]. Am J Respir Crit Care Med，2019，199(4)：423-432.

[3] WANG Q Q，CHEN S，LI T D，et al. Critical role of Lkb1 in the maintenance of alveolar macrophage self-renewal and immune homeostasis[J]. Front Immunol，2021，12：629281.

[4] LAMBRECHT B N，HAMMAD H，FAHY J V. The cytokines of asthma[J]. Immunity，2019，50(4)：975-991.

[5] AEGERTER H，LAMBRECHT B N，JAKUBZICK C V. Biology of lung macrophages in health and disease[J]. Immunity，2022，55(9)：1564-1580.

[6] GIRODET P O，NGUYEN D，MANCINI J D，et al. Alternative macrophage activation is increased in asthma[J]. Am J Respir Cell Mol Biol，2016，55(4)：467-475.

[7] MILLS C D，KINCAID K，ALT J M，et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm[J]. J Immunol，2000，164(12)：6166-6173.

[8] SHAPOURI-MOGHADDAM A，MOHAMMADIAN S，VAZINI H，et al. Macrophage plasticity，polarization，and function in health and disease[J]. J Cell Physiol，2018，233(9)：6425-6440.

（下转第385页）