

基质相互作用分子1/钙通道蛋白1在哮喘气道高反应性中的上皮表达和作用

桂萍, 曾宪聪

(湖北省十堰市人民医院 呼吸内科, 湖北 十堰, 442000)

摘要: **目的** 探讨基质相互作用分子1(STIM1)/钙通道蛋白1(Orail)在哮喘气道高反应性(AHR)中的上皮表达和作用。**方法** 将小鼠分为对照组、鸡卵清蛋白(OVA)组和OVA+sh-STIM1组,每组12只。除对照组外,其余组建立OVA诱导的小鼠急性哮喘模型。OVA+sh-STIM1组通过鼻内给予sh-STIM1进行干预。通过免疫荧光染色检查肺组织中STIM1表达。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎症因子水平。分析在人气道平滑肌细胞(HASMC)中,STIM1敲低对气道平滑肌(ASM)细胞的收缩力和钙离子(Ca^{2+})流入的影响。**结果** STIM1主要在支气管上皮中表达,鼻内给予sh-STIM1可减轻小鼠的AHR和炎症。体外实验中,STIM1敲低通过阻断Orail介导钙库操纵的钙内流来抑制HASMC细胞收缩。**结论** 上皮细胞中STIM1调节气道平滑肌收缩和AHR,其作用机制与激活Orail介导的钙内流有关。

关键词: 基质相互作用分子1; 钙通道蛋白1; 哮喘; 小鼠; 气道高反应性

中图分类号: R 256.12; R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)01-053-07 DOI: 10.7619/jcmp.20221504

Epithelial expression of stromal interaction molecule 1/calcium release-activated calcium channel protein 1 in asthmatic airway hyperresponsiveness and its role

GUI Ping, ZENG Xiancong

(Department of Respiratory Medicine, Shiyan People's Hospital of Hubei Province, Shiyan, Hubei, 442000)

Abstract: Objective To investigate the epithelial expression of stromal interaction molecule 1 (STIM1)/calcium release-activated calcium channel protein 1 (Orail) in airway hyperresponsiveness (AHR) and its role. **Methods** The mice were divided into control group, ovalbumin (OVA) group and OVA + sh-STIM1 group, with 12 mice in each group. Except for the control group, the other groups established OVA-induced acute asthma mice models. The OVA + sh-STIM1 group was given sh-STIM1 intranasally for intervention. The expression of STIM1 in lung tissue was checked by immunofluorescence staining. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the level of inflammatory factors in mouse bronchoalveolar lavage fluid (BALF). The effects of STIM1 knockdown on contractility and Ca^{2+} influx of airway smooth muscle (ASM) cells in human airway smooth muscle cells (HASMC) were analyzed. **Results** STIM1 was mainly expressed in bronchial epithelium, and intranasal administration of sh-STIM1 could relieve AHR and inflammation in mice. *In vitro*, STIM1 knockdown inhibited the contraction of HASMC cells by blocking Orail mediated calcium influx *ex vivo*. **Conclusion** STIM1 in epithelial cells regulates airway smooth muscle contraction and AHR, and its mechanism of action is related to the activation of Orail-mediated calcium influx.

Key words: stromal interaction molecule 1; calcium release-activated calcium channel protein 1; asthma; mice; airway hyperresponsiveness

哮喘是全球最常见的慢性病之一^[1]。气道高反应性(AHR)是过敏性哮喘的主要特征^[2]。

AHR与气道平滑肌(ASM)收缩有关,并受胞质钙离子(Ca^{2+})水平调节,突出了 Ca^{2+} 稳态在哮喘中

的重要性^[2]。全基因组分析确定了 12 个与哮喘相关的表观遗传相互作用基因,包括基质相互作用分子 1(STIM1)^[3]。STIM1 是一种钙调节激素,广泛分布于肾脏、子宫内膜和肺等组织中,可以通过激活钙通道蛋白 1(Orai1)介导钙库操纵的钙内流(SOCE)^[4]。因此,本研究假设 STIM1 可能是与哮喘 AHR 相关的重要上皮衍生因子,其通过介导 Ca^{2+} 流入来调节 ASM 收缩。验证这一假设,本研究拟通过建立哮喘小鼠模型,探讨 STIM1/Orai1 信号通路介导的 SOCE 在 AHR 中的作用。

1 材料与方 法

1.1 实验动物

36 只雌性 Balb/c 小鼠[8~10 周龄,(20.0±1.1)g]购自北京维通利华实验动物技术有限公司。小鼠在标准条件[温度为(22±1)℃;湿度为 55%~60%;12 h 明暗循环]下饲养,可自由获取水和食物。适应 1 周后,将小鼠随机分为 3 组(每组 12 只),即对照组(CON)、鸡卵清蛋白(OVA)组和 OVA+sh-STIM1 组(OVA 来源于鸡蛋,是一种常用的过敏原,可在实验室啮齿动物中诱发过敏性肺部炎症)。参照文献[5]中方法建立 OVA 诱导的小鼠急性哮喘模型。除对照组外,其他组分别在第 0、7、14 天通过腹腔注射 50 μg OVA(纯度≥98%,美国 Sigma-Aldrich 公司)致敏。小鼠用异氟醚麻醉,连续 3 d(第 21、22、23 天)通过吸入溶解在 100 μL 生理盐水中的 150 μg OVA 进行致敏。对照组采用等量生理盐水处理。OVA+sh-STIM1 组小鼠在第 21、22、23 天用 OVA 致敏前 8 h,通过鼻内给予 100 μL 慢病毒介导的 STIM1 小干扰 RNA[sh-STIM1,汉恒生物科技(上海)有限公司]。

1.2 慢病毒介导的短发夹载体的构建与感染

对于短发夹 RNA(shRNA)介导的 STIM1 敲低,用从上海 GeneChem Corporation 公司购买的 STIM1-pGCSIL-GFP 质粒产生的慢病毒颗粒转染细胞。shRNA 的靶向序列为^[6]:5'-GGAGGATAA TGGCTCTATT-3'。阴性对照是与任何已知人类基因没有序列同源性的双链 shRNA。对于基因沉默,将纯化的慢病毒(sh-STIM1-1)以 20 的感染复数添加到细胞中,持续 8 h,并用培养基洗涤 2 次。通过 GFP 表达监测发现感染复数为 20 时,72 h 后癌细胞感染率超过 90%。因此,本研究在所有实验中对慢病毒使用了 20 的感染复数,因为其在

所需的时间内产生了最佳的基因敲低。对照细胞用阴性对照 shRNA 感染。

1.3 气道高反应性的测量

在实验第 24 天,通过全身气压体积描记在 8~10 周龄的小鼠(每组 6 只小鼠)中评估对乙酰胆碱(Mch,美国 Sigma-Aldrich 公司)的气道反应性。小鼠用戊巴比妥(100 mg/kg)腹腔注射麻醉,并暴露于含 Mch(0、3、125、6.250、12.500、25.000 和 50.000 mg/mL)的磷酸盐缓冲液(PBS)雾化中,利用全身瀑体积测量法(型号 PLY 3211,美国 Buxco Electronic 公司)记录增强的停顿(Penh)。

1.4 苏木精和曙红染色及炎症评分

在实验第 24 天,处死小鼠,取右上叶石蜡包埋,矢状切片(5 μm 厚),苏木精-伊红(HE)染色。将炎症浸润程度定为:0 分,无炎症细胞;1 分,炎症细胞少;2 分,炎症细胞呈圆形,厚度为 1 个细胞;3 分,炎症细胞呈圆形,厚度为 2~4 个细胞;4 分,炎症细胞形成圆形,厚度>4 个细胞。由对样本不知情的研究人员在每张载玻片上随机选择的 6 个区域中对炎症进行评分。总炎症评分计算为所有个体炎症评分的平均值。

1.5 免疫荧光染色

肺组织切片(5 μm)进行抗原修复,并在室温下浸入山羊血清 15 min,以避免非特异性结合。然后将切片与 1:50 稀释的抗 STIM1(美国 Santa cruz 公司)一抗在 4℃下孵育过夜。PBS 洗涤 3 次后,将切片与 1:200 稀释的 Cy3 标记的山羊抗兔 IgG 抗体(上海 Beyotime 公司)在室温下一起孵育 90 min。最后,切片用二脒苯基基吡啶(DAPI)染色并用 PBS 洗涤 3 次。在放大倍数为 400 倍的荧光显微镜下观察切片。

1.6 免疫组织化学

通过免疫组织化学染色检测 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)在肺组织中的表达。用于免疫染色的主要抗体如下:兔抗 α-SMA 多克隆抗体(1:100,英国 Abcam 公司)。二级抗体为 HRP 标记的抗兔抗体(美国 Jackson ImmunoResearch 公司)。

1.7 酶联免疫吸附试验(ELISA)

所有组均进行气管分离,行气管插管,用 0.5 mL PBS 灌洗小鼠支气管肺泡,收集支气管肺泡灌洗液(BALF),共 3 次,每次回收率达 82%。根据 ELISA 试剂盒说明(美国 R&D 公司),检测

小鼠 BALF 中白细胞介素(IL)-4、IL-5、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)和 IL-13 水平。

1.8 细胞培养

人气道平滑肌细胞(HASMC, 美国 Sciencell 公司)接种在 SMCM 培养基(Sciencell)中,并在 37 °C、5% CO₂ 的湿润环境中培养。HASMC 连续传代并取第 4 代用于实验。将 HASMC 以 1×10^4 个细胞/cm² 的密度接种在细胞培养板中。细胞实验分为 4 组:对照组(CON)、ACh 组、ACh + sh-STIM1 组和 sh-STIM1 组。ACh + sh-STIM1 组和 sh-STIM1 组细胞在乙酰胆碱(ACh)干预前用 sh-STIM1-1 感染细胞 8 h,以敲低细胞中 STIM1 表达。

1.9 细胞收缩试验

将 HASMC 重新悬浮在使用冷胶原蛋白 I 型(纯度 = 90%, 溶于 0.02 mol/L 乙酸的液体, 1.5 mg/mL, 美国 BD Biosciences 公司)制备的胶原蛋白溶液中,该胶原蛋白溶液每孔含有 1.5×10^5 个细胞。将凝胶加入 24 孔板(600 μL/孔)并在 37 °C 下聚合 90 min。将 ACh(美国 Sigma-Aldrich 公司)添加到适当的孔中至终浓度为 100 μmol/L,并在 4 h 时拍摄照片。处理后立即使用灭菌探针从孔边缘提起凝胶。使用 NIH Image J 在每个时间点测量每个凝胶的表面积。

1.10 钙成像

通过 Fura-2AM(钙离子荧光探针,上海 Beyotime 公司)测量 HASMC 中的钙成像。将 24 孔板(2.5×10^3 个细胞/孔)中的 HASMC 与 250 μL 含有 2.5 μmol/mL Fura-2AM 的标准林格氏溶液(pH 值为 7.4)孵育 30 min。然后用 HBSS 洗涤细胞 3 次。将 HBSS 中的 ACh(100 μmol/L)或 thapsigargin 抑制剂(TG, 2 μmol/L)添加到相关孔中,并在 37 °C 下孵育 2 h。去除上清液以拍摄图像。使用珀耳帖冷却电荷耦合器件(CCD)相机(美国 Roper Scientific 公司)在荧光显微镜(10 倍物镜)下检测细胞中的 Fura-2AM 荧光。使用荧光滤光片组在 495 nm 和 518 nm 处交替获得 Fura-2AM 荧光。信号转换为相对变化(F/F₀),其中 F₀ 是时间 0 的平均荧光强度(495/518)的比率。每孔记录 15 个细胞。

1.11 蛋白质印迹

使用 SDS 裂解缓冲液收获细胞。不同处理组中等量的蛋白质进行 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)并转移到硝酸纤

维素膜(美国 Millipore 公司)。膜在 3% 牛血清白蛋白(BSA)中封闭,随后与兔多克隆 Ori1 抗体(1:1 000, 美国 Cell Signaling Technology 公司)、兔单克隆抗体 GAPDH(1:1 000, 美国 Cell Signaling Technology 公司)在 4 °C 下孵育过夜。HRP 偶联的单克隆山羊抗兔 IgG(1:5 000, 上海 Bioworld 公司)抗体用作二抗。使用 ECL 试剂(美国 Millipore 公司)显示条带。使用 NIH Image Pro 对光密度扫描进行量化,并将值表示为与 GAPDH 相比的相对强度。

1.12 实时定量聚合酶链反应(PCR)

使用 Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司)分离总 RNA。然后使用 PrimeScript™ 逆转录酶(日本 Takara 公司)将 1 μg 总 RNA 逆转录 cDNA,并使用 TaqMan Gene Expression Assay 试剂盒在 ABI Prism 7000(美国 Applied Biosystems 公司)上进行定量实时 PCR 分析。PCR 中使用的引物如下,STIM1: 5'-AGTCACAGTGAGAAGGCGAC-3'(正向), 5'-CAATTCGGCAAACTCTGCTG-3'(反向); Ori1: 5'-GACTGGATCGGCCAGAGTTAC-3'(正向), 5'-GTCCGGCTGGAGGCTTTAAG-3'(反向); GAPDH: 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'(正向), 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'(反向)。循环条件是在 95 °C 下初始变性 30 s,然后在 95 °C 5 s、60 °C 30 s 和 72 °C 10 min 进行 40 个循环。使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算数据并归一化为 GAPDH。

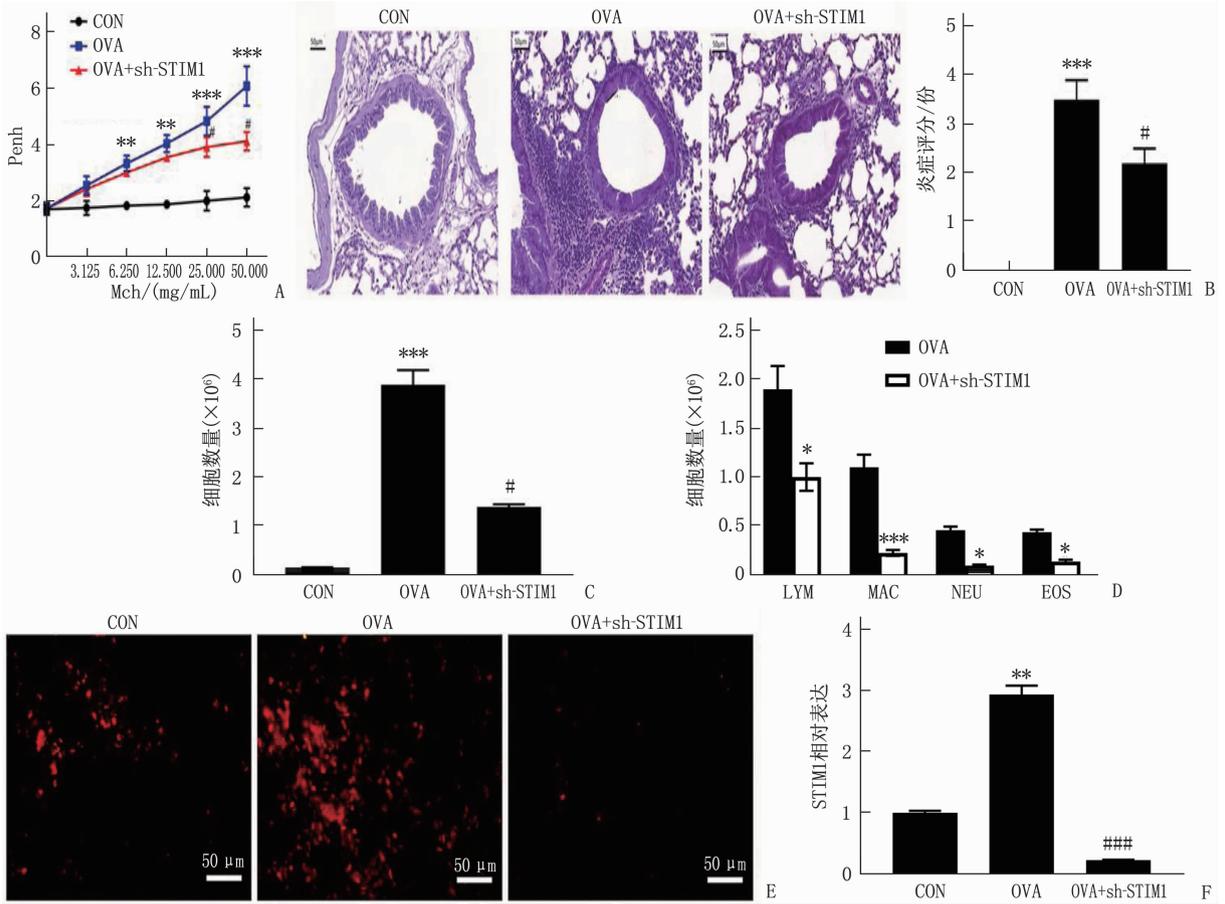
1.13 统计学分析

所有数据均以($\bar{x} \pm s$)表示。使用 SPSS 22.0 软件分析数据。使用单向方差分析检查 2 组以上的差异,然后在小鼠实验中采用 Tukey 事后分析以及细胞实验中采用 Student-Newman-Keuls 事后分析进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 STIM1 在鼠支气管上皮细胞中高表达

OVA 组小鼠表现出气道阻力增加(图 1A)以及组织(图 1B)和 BALF(图 1C、D)炎症。免疫荧光染色分析表明,与对照组相比,在 OVA 处理动物的支气管上皮细胞中 STIM1 表达增加(图 1E、F),差异有统计学意义($P < 0.05$)。这些结果表明 STIM1 在哮喘过敏模型中表达增加。



A: 气道阻力的评估, 各组通过 flexiVent 测量对乙酰甲胆碱(0~50 mg/mL)剂量增加的气道阻力, 以记录增强暂停(n=6); B: 气道炎症的评估, 苏木精-伊红染色观察支气管周围和肺泡区域的炎性细胞浸润; C: 各组之间的 BALF 中总白细胞计数; D: OVA 组和 OVA + sh-STIM1 组 BALF 中白细胞的数量(NEU: 中性粒细胞; LYM: 淋巴细胞; MON: 单核细胞; EOS: 嗜酸性粒细胞); E, F: 各组支气管上皮细胞中 STIM1 表达的免疫荧光染色分析。
与对照组相比, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001; 与 OVA 组相比, #P<0.05, ###P<0.001。

图 1 STIM1 在鼠支气管上皮细胞中高表达

2.2 STIM1 敲低消除过敏性哮喘小鼠 OVA 诱导的 AHR 和 ASM 收缩

为了确定 STIM1 水平的降低是否与过敏性哮喘的病理学相关, 本研究探讨了 STIM1 敲低对 AHR 的影响(图 1E、F)。与对照组相比, OVA 组 Mch 激发后气道阻力增加, 这被鼻内 sh-STIM1 逆转(图 1A、B)。免疫组织化学分析表明, OVA 增强 α -SMA 表达(ASM 激活的标志物)被鼻内 sh-STIM1 显著抑制(图 2)。这些结果表明 STIM1 在哮喘 AHR 中具有作用。

2.3 STIM1 敲低抑制炎症细胞浸润及相关因子释放

OVA 显著增强肺泡和支气管周围的炎性细胞浸润, 鼻内 sh-STIM1 治疗显著减弱(图 1B)。BALF 细胞计数表明, sh-STIM1 给药显著抑制 BALF 中的细胞总数以及嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的数量(图 1C、D)。OVA 增强

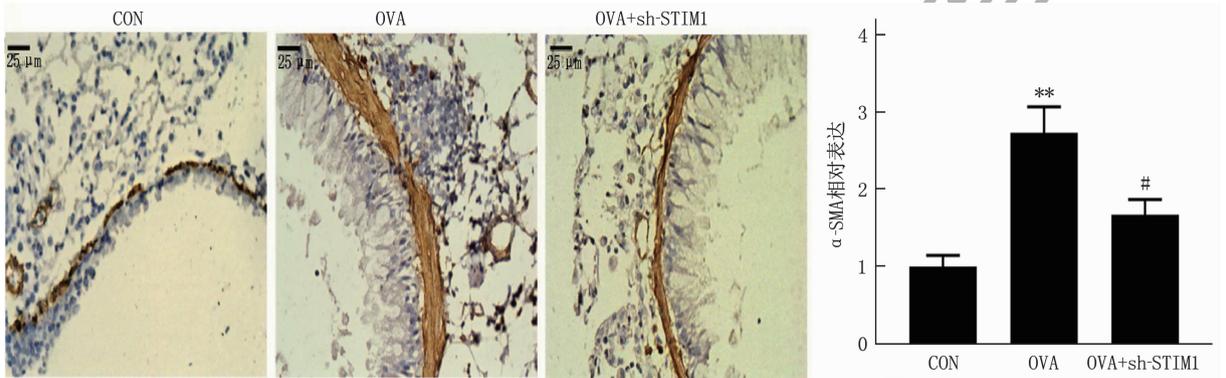
BALF 表达 Th2 细胞因子释放, 并且 sh-STIM1 治疗减弱 OVA 诱导的 IL-13、IL-5 和 MCP-1 释放, 但对 OVA 诱导的 IL-4 释放无影响。见表 1。

2.4 STIM1 敲低对 ASM 细胞的收缩力和 Ca²⁺ 流入影响

为了进一步探讨 STIM1 对 ASM 的影响, 本研究在体外使用了 HASMC。ACh(100 μ mol/L)诱导胶原基质中的 HASMC 在 4 h 后收缩约 80%, 而对照组收缩约 40%。sh-STIM1 对 HASMC 的收缩没有影响[(41.31 \pm 3.27)% 与 (44.49 \pm 0.36)%]。然而, 与 sh-STIM1 预处理显著抑制 ACh 诱导的收缩, 表明 ACh 通过降低 ASM 收缩性来调节 AHR(图 3A)。ASM 收缩性由 Oriol 调节, ACh 增加 Oriol 表达, 通过 sh-STIM1 预处理完全减弱(图 3B)。ACh 以浓度依赖性的方式增加了 HASMC 的 SOCE, 这被 sh-STIM1 预处理完全消除(图 3C)。用非竞争性 Ca²⁺ ATP 酶 TG 抑制剂

(2.0 $\mu\text{mol/L}$) 和 1.2 mmol/L Ca^{2+} 处理 HASMC 可激活 SOCE, 并进一步升高细胞质 Ca^{2+} 水平, 而 sh-STIM1 可降低这种效应(图 3D)。PCR 结果显

示, TG 增强了 *STIM1* mRNA 和 *Orai1* mRNA 在 HASMC 中的表达, 而 sh-STIM1 抑制了 *STIM1* 和 *Orai1* 表达(图 3E)。



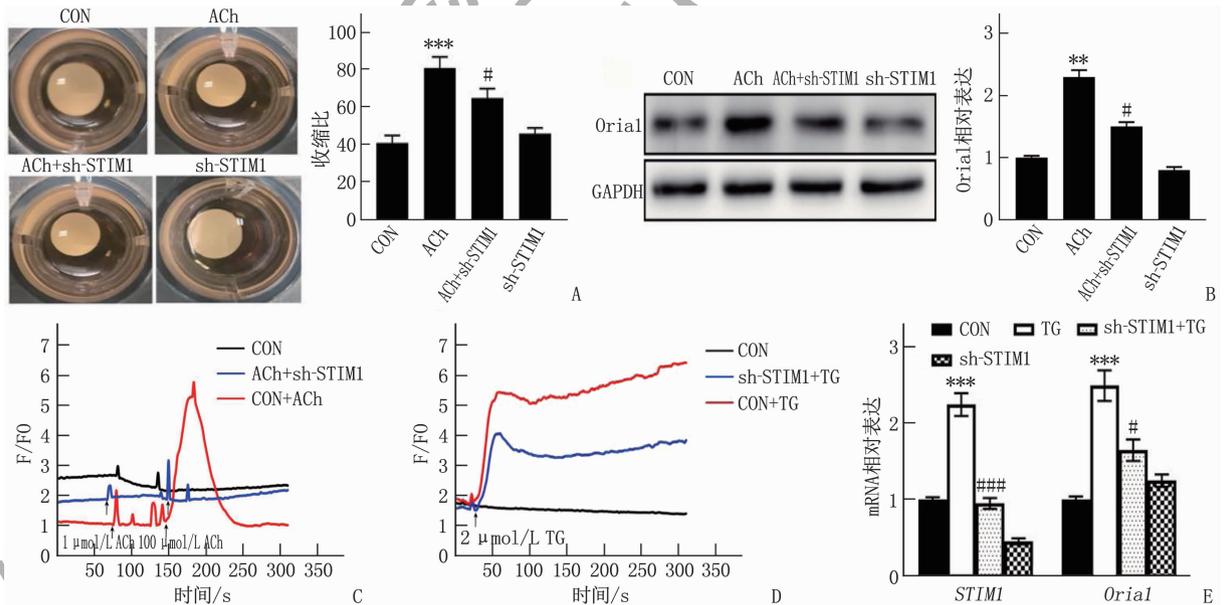
与对照组相比, $**P < 0.01$; 与 OVA 组相比, $\#P < 0.05$ 。

图 2 通过免疫组织化学定量支气管周围 $\alpha\text{-SMA}$ 蛋白表达和定量分析 ($n = 6$)

表 1 *STIM1* 敲低对 BALF 中炎症因子释放影响 ($n = 6$) ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-13	IL-4	IL-5	MCP-1
CON 组	48.23 \pm 1.30	15.28 \pm 2.83	6.53 \pm 1.12	5.45 \pm 0.82
OVA 组	137.65 \pm 15.42 ^{***}	27.62 \pm 3.25 [*]	37.92 \pm 3.84 ^{**}	38.72 \pm 4.67 ^{***}
OVA + sh-STIM1 组	71.49 \pm 8.74 ^{###}	22.13 \pm 3.36	23.63 \pm 2.55 [#]	14.91 \pm 2.51 [#]

IL: 白细胞介素; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白。与对照组相比, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$; 与 OVA 组相比, $\#P < 0.05$, $###P < 0.001$ 。



A: 用 sh-STIM1 和 ACh 处理 ASM 细胞的凝胶收缩代表性图像; B: *Orai1* 蛋白表达的代表性免疫印迹图像和定量分析;

C: sh-STIM1 抑制 ACh 诱导的细胞溶质 Ca^{2+} 增加 (F/FO 代表 3 个独立实验的平均峰值荧光强度变化);

D: sh-STIM1 抑制 TG 诱导的细胞溶质 Ca^{2+} 增加; E: 通过 RT-qPCR 测定 sh-STIM1 对 ASM 细胞中

STIM1 和 *Orai1* mRNA 表达的影响。与对照组相比, $***P < 0.001$; 与 ACh 或 TG 组相比, $\#P < 0.05$, $###P < 0.001$ 。

图 3 *STIM1* 敲低对 ASM 细胞的收缩力和 Ca^{2+} 流入影响

3 讨论

哮喘是一种复杂的疾病; AHR 是哮喘表现的核心, 与 ASM 收缩变化密切相关^[7]。 Ca^{2+} 信号对

ASM 细胞收缩、生长和迁移至关重要。SOCE 通道是 Ca^{2+} 进入 ASM 细胞的普遍方式之一^[8]。 *STIM1* 是内质网中的 Ca^{2+} 传感器, 其在限定的内质网/质膜连接区域寡聚化, 以激活 *Orai1* 形成

SOCE 通道^[9]。STIM1/Orai1 偶联的机制包括将 STIM1 的约 100 个氨基酸的 C 端卷曲螺旋区与 Orai1 四聚体的 C 端和 N 端直接结合^[10]。哮喘中的 ASM 收缩变化与 Ca^{2+} 处理异常以及离子通道及泵的表达变化有关^[11]。本研究数据表明,气道上皮源性 STIM1 增加可能与 ASM 收缩和 AHR 有关,表明 STIM1 可能是一种潜在的内皮源性收缩因子。

上皮细胞是抵抗气道中有毒和过敏物质的第一道防线。除了物理屏障功能外,气道上皮还通过释放环氧合酶产物和内皮源性收缩因子在 ASM 张力的调节中发挥作用。本研究表明,STIM1 主要定位于支气管上皮,对过敏性哮喘小鼠模型鼻内给予 sh-STIM1 可降低 AHR。IL-13 是一种 Th2 型细胞因子,与过敏性哮喘的发病有关^[12]。IL-13 除了对杯状细胞增生和增加黏液产生作用外,还可直接调节 ASM 的高收缩性,从而诱导哮喘患者的 AHR^[13]。此外,IL-13 增加了 HASMC 对各种收缩剂(如组胺)的 Ca^{2+} 反应^[14]。这些结果强调了 IL-13 在过敏性哮喘 AHR 中的作用。本研究中,STIM1 敲低可降低哮喘小鼠的 AHR 和炎症反应,表明 STIM1 对哮喘具有恶化作用,STIM1 的过度活跃可能是对 IL-13 诱导的炎症应激反应的一种代偿机制。这一发现与既往研究^[15-16]一致,表明 STIM1 是一种应激反应蛋白,参与诱导组织损伤,如急性肺损伤和心肌梗死。

ASM 的超收缩性与哮喘的 AHR 密切相关^[7]。一般 ASM 收缩是在气道炎症的背景下研究。然而,在使用胶原凝胶收缩试验对单个 ASM 细胞进行的研究中,ASM 收缩不仅与气道炎症有关,还可能由哮喘固有异常引起的,该异常在没有哮喘气道环境的原代培养中持续存在,表明哮喘 ASM 发生表观遗传或信号通路重塑^[17]。ASM 收缩是由增加的胞浆 Ca^{2+} 水平引起的,随后开始形成 Ca^{2+} -钙调蛋白-肌球蛋白轻链激酶复合物,激活 Orai1 介导的 SOCE。在此基础上,本研究探讨了 STIM1 对 ASM 收缩的作用。本研究结果显示,鼻内滴注 sh-STIM1 逆转了 OVA 诱导的过敏小鼠 AHR。sh-STIM1 通过抑制钙依赖性 Orai1 表达,进而抑制 HASMC 收缩性。由于 SOCE 对调节 HASMC 的 Ca^{2+} 稳态至关重要,Orai1 与 STIM1 的相互作用对 SOCE 具有正性调节作用^[18]。因此,STIM1 通过直接调节 ASM 内在收缩和间接控制过敏性哮喘炎症的关键特征来促进 AHR,从而使

STIM1 成为内皮源性收缩因子。

综上所述,本研究证明上皮细胞中 STIM1 调节 ASM 收缩和 AHR,其作用机制与激活 Orai1 介导的 SOCE 有关。这些数据为整合哮喘上皮细胞和 ASM 细胞相互作用以及增强 AHR 的机制提供了新见解,进而促进了对哮喘发病机制的深入理解。

参考文献

- [1] DRISCOLL A J, ARSHAD S H, BONT L, *et al.* Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting [J]. *Vaccine*, 2020, 38(11): 2435-2448.
- [2] HUANG W C, LIU C Y, SHEN S C, *et al.* Protective effects of licochalcone A improve airway hyper-responsiveness and oxidative stress in a mouse model of asthma [J]. *Cells*, 2019, 8(6): 617.
- [3] KOGAN V, MILLSTEIN J, LONDON S J, *et al.* Genetic-epigenetic interactions in asthma revealed by a genome-wide gene-centric search [J]. *Hum Hered*, 2018, 83(3): 130-152.
- [4] JHA A, CHUNG W Y, VACHEL L, *et al.* Anoctamin 8 tethers endoplasmic Reticulum and plasma membrane for assembly of Ca^{2+} signaling complexes at the ER/PM compartment [J]. *EMBO J*, 2019, 38(12): e101452.
- [5] SUNDARAM A, CHEN C, ISIK REED N, *et al.* Dual antagonists of $\alpha 5\beta 1/\alpha v\beta 1$ integrin for airway hyperresponsiveness [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(22): 127578.
- [6] ZHOU Y B, GU P, LI J, *et al.* Suppression of STIM1 inhibits the migration and invasion of human prostate cancer cells and is associated with PI3K/Akt signaling inactivation [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 2629-2636.
- [7] 刘芳. 西替利嗪滴剂与布地奈德吸入剂联用对哮喘急性发作患儿肺功能指标的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(3): 87-89, 93.
- [8] DU X Y, ZHI J, YANG D, *et al.* Research progress in the mechanism of calcium ion on contraction and relaxation of airway smooth muscle cells [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(2): 117-122.
- [9] MICHELUCCI A, GARCÍA-CASTAÑEDA M, BONCOMPAGNI S, *et al.* Role of STIM1/Orai1-mediated store-operated Ca^{2+} entry in skeletal muscle physiology and disease [J]. *Cell Calcium*, 2018, 76: 101-115.
- [10] CONTE E, IMBRICI P, MANTUANO P, *et al.* Alteration of STIM1/Orai1-mediated SOCE in skeletal muscle: impact in genetic muscle diseases and beyond [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2722.
- [11] ZHANG X Y, ZHAO Z X, MA L J, *et al.* The effects of transient receptor potential channel (TRPC) on airway smooth muscle cell isolated from asthma model mice [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 6033-6044.

- [12] MARONE G, GRANATA F, PUCINO V, *et al.* The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1387.
- [13] PARULEKAR A D, KAO C C, DIAMANT Z, *et al.* Targeting the interleukin-4 and interleukin-13 pathways in severe asthma: current knowledge and future needs[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(1): 50–55.
- [14] HUANG Z Q, LIU J, ONG H H, *et al.* Interleukin-13 alters tight junction proteins expression thereby compromising barrier function and dampens rhinovirus induced immune responses in nasal epithelium[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 572749.
- [15] FAN H T, HUANG H J, HU L, *et al.* The activation of STIM1 mediates S-phase arrest and cell death in paraquat induced acute lung intoxication[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 292: 123–135.
- [16] MALI V, HADDOX S, BELMADANI S, *et al.* Essential role for smooth muscle cell stromal interaction molecule-1 in myocardial infarction [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(2): 377–386.
- [17] JANULAITYTE I, JANUSKEVICIUS A, KALINAUSKAITE-ZUKAUSKE V, *et al.* Asthmatic eosinophils promote contractility and migration of airway smooth muscle cells and pulmonary fibroblasts in vitro[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1389.
- [18] WANG Y X, WANG L, ZHENG Y M. Canonical transient potential receptor-3 channels in normal and diseased airway smooth muscle cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1131: 471–487.

(本文编辑:周娟)

(上接第 30 面)

- [3] RYAN WOLF J, GEWANDTER J S, BAUTISTA J, *et al.* Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(7): 3303–3311.
- [4] BOLTON L. Acute radiation therapy-related dermatitis [J]. *Wounds*, 2020, 32(2): 66–68.
- [5] FINKELSTEIN S, KANEE L, BEHROOZIAN T, *et al.* Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review [J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(6): 4663–4674.
- [6] 单青婷, 杜华平, 卢曼, 等. 缺血性脑卒中患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓 24 h 内症状反复波动的列线图预测模型[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(12): 23–28.
- [7] REIFF J E. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [J]. *Jnci Monographs*, 2013, 6(7/8): 81–82.
- [8] YANG X J, REN H R, GUO X M, *et al.* Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22): 23379–23393.
- [9] DAKUP P P, PORTER K I, GADDAMEEDHI S. The circadian clock protects against acute radiation-induced dermatitis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 399: 115040.
- [10] MÜLLER K, MEINEKE V. Radiation-induced mast cell mediators differentially modulate chemokine release from dermal fibroblasts [J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 61(3): 199–205.
- [11] 彭丽娟, 周秀琴, 熊曼. 肿瘤放射治疗并发放射性皮炎的相关因素及护理 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(16): 27–30.
- [12] 欧丹, 王孝深, 胡超苏. 放射性皮炎预防与治疗研究进展 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(2): 151–154.
- [13] ZENG R F, LIU C, LI L B, *et al.* Clinical efficacy of HiPorfin photodynamic therapy for advanced obstructive esophageal cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820930335.
- [14] YAO Z X, CHENG B. Predictive factors associated with radiation dermatitis in breast cancer [J]. *Adv Skin Wound Care*, 2021, 34(12): 1–8.
- [15] BEHROOZIAN T, MILTON L, LI N, *et al.* Predictive factors associated with radiation dermatitis in breast cancer [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28: 100403.
- [16] BRAY F N, SIMMONS B J, WOLFSON A H, *et al.* Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy [J]. *Dermatol Ther (Heidellb)*, 2016, 6(2): 185–206.
- [17] CHEN Y, YE J J, ZHU Z F, *et al.* Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20): 1695–1703.
- [18] HUANG J, HE T Y, YANG R H, *et al.* Clinical, dosimetric, and position factors for radiation-induced acute esophagitis in intensity-modulated (chemo) radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11(1): 6167–6175.
- [19] KIŠONAS J, VENIUS J, GRYBAUSKAS M, *et al.* Acute radiation dermatitis evaluation with reflectance confocal microscopy: a prospective study [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(9): 1670.
- [20] WANG Z M, CHEN M, SUN J, *et al.* Lyman-Kutcher-Burman normal tissue complication probability modeling for radiation-induced esophagitis in non-small cell lung cancer patients receiving proton radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 146: 200–204.
- [21] 刘慧佳, 唐媛媛. 早期乳腺癌术后放疗患者放射性皮炎发生风险预测模型的构建及验证 [J]. *现代医学*, 2021, 49(6): 605–609.
- [22] YOKOTA T, ZENDA S, OTA I, *et al.* Phase 3 randomized trial of topical steroid versus placebo for prevention of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(3): 794–803.

(本文编辑:梁琥)