

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.002

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.002>

· 论著 ·

小鼠变应性鼻炎发生、发展过程中MMP2和MMP9 mRNA的表达

王萌, 顾兆伟, 曹志伟

(中国医科大学附属盛京医院第二耳鼻咽喉科鼻科, 沈阳 110004)

[摘要] 目的: 探究基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和MMP9 mRNA在小鼠变应性鼻炎发生、发展过程中的表达, 推测其作用及可能的机制。方法: 序贯建立可模拟变应性鼻炎发生、发展及恢复过程的动物模型, 记录各个时间节点处小鼠行为学及症状学特点并检测MMP2和MMP9 mRNA的表达。结果: 致敏原激发后小鼠模型会出现打喷嚏、抓鼻等变应性鼻炎相关症状。当小鼠模型症状最强烈时, MMP2和MMP9 mRNA的表达水平明显上升; 随着致敏原激发时间的延长, 小鼠模型症状逐渐减轻, MMP2和MMP9 mRNA的表达水平逐渐下降。结论: 在变应性鼻炎发生阶段, MMP2和MMP9 mRNA表达水平的高低与变应性鼻炎症状的严重程度相关, 并可能促进局部黏膜中嗜酸性粒细胞数量的增加; 在变应性鼻炎发展进程中, MMP2和MMP9 mRNA表达可能促进局部黏膜的组织重构, 修复鼻黏膜的正常组织结构。

[关键词] 变应性鼻炎; 基质金属蛋白酶2; 基质金属蛋白酶9; 小鼠

mRNA expressions of MMP2 and MMP9 during the occurrence and development of allergic rhinitis in mice

WANG Meng, GU Zhaowei, CAO Zhiwei

[Second Department of Otolaryngology (Nose Ward), Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China]

Abstract **Objective:** To investigate the mRNA expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 during the occurrence and development of allergic rhinitis in mice, and to speculate its role and possible mechanisms. **Methods:** An animal model that can simulate the occurrence, development and recovery of allergic rhinitis was sequentially established. At each time node, the behavioral characteristics of animal models were recorded, and the expression levels of MMP2 mRNA and MMP9 mRNA were detected. **Results:** After activating the allergen, the mice showed symptoms of allergic rhinitis such as sneezing and scratching nose. The expression levels of MMP2 mRNA and MMP9 mRNA were significantly increased when symptoms of the mice model were the strongest. With the prolongation of the sensitizing time, symptoms of mice were relieved gradually, and the expression

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-28

通信作者 (Corresponding author): 曹志伟, Email: caozw_sjhospital@163.com

基金项目 (Foundation item): 辽宁省科技厅自然科学基金项目 (20180550027)。This work was supported by the Natural Science Project of Liaoning Provincial Science and Technology Department, China (20180550027).

levels of MMP2 mRNA and MMP9 mRNA were decreased gradually. **Conclusion:** The mRNA expression levels of MMP2 and MMP9 is related to the severity of allergic rhinitis symptoms at the onset of allergic rhinitis, and may promote the increase of eosinophils in local mucosa. During the development of allergic rhinitis, the mRNA expression of MMP2 and MMP9 may promote the tissue reconstruction of local mucosa and restore the normal tissue structure of nasal mucosa.

Keywords allergic rhinitis; matrix metalloproteinase 2; matrix metalloproteinase 9; mice

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种由辅助性T细胞2(T helper cell, Th2)介导的对环境抗原的免疫应答引起的常见的变应性疾病,影响10%~20%的世界人口,并且全球发病率仍在逐年上升^[1]。AR既受环境因素的影响,又受遗传因素的影响^[2-3]。研究^[4-5]认为:Th1/Th2细胞亚群失衡在AR免疫紊乱中起主要作用。暴露于过敏原的过敏性个体鼻黏膜组织中的Th2细胞会分泌细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5和IL-13,通过介导B细胞分化产生浆细胞、分泌特异性免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)等方式,促进黏膜不良免疫反应的发生^[6-8]。在接下来的时间内,通过肥大细胞、上皮细胞、树突状细胞、先天淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等细胞复杂的相互作用,分泌大量趋化因子和细胞因子参与到黏膜的免疫反应中^[9-10]。此外,Th17细胞和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)也被证明与AR的发病有关^[11-12]。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)家族是一类分解细胞外基质组分的锌蛋白酶。它们能够降解各种细胞外基质蛋白,也可以处理许多生物活性分子^[13]。已知它们参与细胞表面受体的裂解,凋亡配体的释放以及趋化因子、细胞因子的失活^[14]。在呼吸系统疾病中,MMPs和其他底物,通过复杂的方式参与炎症和组织重建,以及宿主对病原体的防御^[15-16]。许多研究^[17-23]证实:多种MMPs与哮喘中Th2介导的急性炎症有关。在哮喘患者的痰和支气管肺泡灌洗液中发现MMP1、MMP2、MMP3、MMP8和MMP9的表达增加^[17-18]。在重症哮喘患者气道中,中性粒细胞^[19]及其炎性介质趋化因子C-X-C基序配体8(C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8)^[20]、中性粒细胞弹性蛋白酶^[21]和MMP9^[22]的数量随病情的加重而升高^[23]。然而,MMP9在重度哮喘患者的支气管肺泡灌洗液中的水平更高,而且免疫组织化学染色证实,MMP9在上皮下基膜(subepithelial basement membrane, SBM)中更多^[22]。另有研究^[24]认为:MMP9可以促进呼吸道上皮的愈合及气道重

塑过程。有关MMP2和MMP9在AR局部鼻黏膜中的表达及作用情况的研究较少。本研究通过逐步延长变应性小鼠模型致敏时间,模拟AR的发生、发展及恢复过程,并检测此过程中各个时间节点MMP2和MMP9 mRNA的表达情况,结合小鼠行为学及症状学特点,推测MMP2和MMP9在AR发生、发展及恢复过程中的作用及其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 动物

选取6~8周的雄性BALB/c小鼠32只,于无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级动物实验室中饲养,饲养于12 h明暗周期交替,温度及湿度受控的环境中,并可以随时获取食物及水。实验过程由中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会审核通过,参照美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)的规定和指南,伦理号为2015PS221K。

1.2 建立模拟 AR 发生、发展过程的小鼠模型

将32只同批次小鼠分为8组,实验组与对照组各4组,每组各4只。将25 μg卵清蛋白(ovalbumin, OVA; grade V; 美国Sigma公司)及1 mg氢氧化铝(Solarbio, 中国北京)溶解于0.1 mL磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)中,分别于第0、7和14天腹腔注射致敏小鼠,对照组均腹腔注射PBS。小鼠全身致敏后,将500 μg OVA溶解于10 μL PBS中,从第21天起滴鼻激发实验组小鼠^[22]。实验组A、B、C、D组分别激发7、14、21和28 d后取材。对照组A、B、C、D组均给予PBS滴鼻剂,与实验组同时滴鼻并于同一时间取材。4组对照组之间差异无统计学意义。小鼠建模过程见图1。

1.3 标本取材与处理

最后一次滴鼻后记录15 min内小鼠打喷嚏及抓鼻的频率,观察结束后处死小鼠,暴露鼻腔后,用小刮刀仔细取出全部的鼻腔及鼻窦黏膜,并立即保存于液氮中。

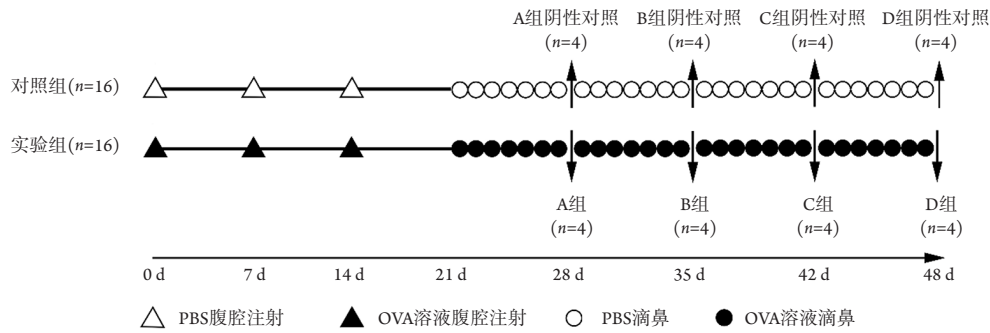


图1 建模流程

Figure 1 Modeling flow diagram

1.4 Real-time PCR 反应

用TRIzol试剂((Invitrogen, 美国加利福尼亚)从鼻腔和鼻窦黏膜中提取总RNA。用反转录酶试剂盒(Takara, 中国大连)去除基因组DNA(gDNA)后合成互补DNA(complementary DNA, cDNA)。使用罗氏LightCycler 480 II PCR仪(瑞士)进行反应。反应条件为: 预变性95 °C, 5 min; 95 °C, 15 s, PCR反应60 °C, 1 min, 共40个循环; 溶解曲线阶段95 °C, 15 s; 50 °C, 1 min; 95 °C, 30 s。扩增完成后溶解曲线确定扩增的特异性, 结果分析以 β -肌动蛋白(β -actin)作为内参, 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算目的基因的相对表达量。引物序列如表1所示。

表1 Real-time PCR中所使用的引物序列

Table 1 Primer sequences used in real-time PCR

基因	引物序列
MMP2-F	5'-GCCAAGGTGGAAATCAGAGA-3'
MMP2-R	5'-GTTGAAGGAAACGAGCGAAG-3'
MMP9-F	5'-AGACGACATAGACGGCATCC-3'
MMP9-R	5'-TGGGACACATAGTGGGAGGT-3'
β -actin-F	5'-GCAGAAGGAGATTACTGCTCT-3'
β -actin-R	5'-GCTGATCCACATCTGCTGGAA-3'

F: 正向引物; R: 反向引物。

F: Forward primer; R: Reverse primer.

1.5 统计学处理

使用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析, 并用GraphPad Prism5软件作图。采用Kolmogorov-Smirnov正态检验确定数据的正态分布。两组符合正态分布的数据比较采用Student *t*检验, 不符合正态分布的2组数据比较采用Mann-Whitney检验。采用

one-way ANOVA/Tukey对方差齐的多组资料进行比较, 用Kruskal-Wallis/Dunn检验对方差不齐的多组资料进行比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠模型的症状随刺激时间的延长而逐渐减轻

为评价AR发生和进展过程中小鼠模型的症状, 观察者在末次刺激的15 min内观察并记录小鼠打喷嚏(图2A)和抓鼻(图2B)的次数。通过统计学分析发现, 致敏原刺激持续7 d时, 即AR急性发生期(实验组A组), 小鼠打喷嚏及抓鼻的次数最多, 分别为 (6.25 ± 0.96) 次/15 min和 (5.75 ± 0.96) 次/15 min, 明显高于PBS对照组的 (1.88 ± 0.72) 次/15 min($P < 0.001$)及 (1.75 ± 0.68) 次/15 min($P < 0.001$); 而随着致敏原刺激时间的延长, 小鼠打喷嚏及抓鼻的次数也出现逐渐下降的趋势。在刺激持续14 d时(实验组B组), 打喷嚏及抓鼻的次数分别为 (4.00 ± 0.82) 次/15 min($P < 0.001$)和 (4.25 ± 0.50) 次/15 min($P < 0.001$); 致敏原刺激21 d时(实验组C组), 打喷嚏及抓鼻次数仍高于对照组, 为 (2.25 ± 0.50) 次/15 min($P = 0.340$)和 (2.50 ± 0.58) 次/15 min($P = 0.059$); 而当刺激时间持续28 d时(实验组D组), 打喷嚏及抓鼻的次数恢复至对照组水平, 为 (1.75 ± 0.96) 次/15 min($P = 0.773$)和 (2.00 ± 0.82) 次/15 min($P = 0.535$)。

2.2 MMP2 mRNA 的表达随小鼠 AR 的发生、发展而变化

利用real-time PCR方法检测经过致敏原鼻内激发7、14、21和28 d时鼻黏膜组织中MMP2 mRNA的表达水平, 模拟AR发生、发展及恢复各阶段MMP2 mRNA的变化轨迹。结果显示: 实验组A组小鼠黏膜组织中MMP2 mRNA相对表达水平为

3.96±0.32($P<0.001$); 随着致敏物的持续性刺激, MMP2 mRNA表达水平明显下降, 实验组B组小鼠鼻黏膜组织中MMP2 mRNA相对表达水平为2.91±1.22, 尚高于对照组($P<0.05$); 实验组C组

小鼠鼻黏膜组织中MMP2 mRNA相对表达水平为0.50±0.04, 已明显低于对照组水平($P<0.001$); 实验组D组小鼠鼻黏膜组织中MMP2 mRNA相对表达水平为0.49±0.18($P<0.01$), 仍低于对照组(图3)。

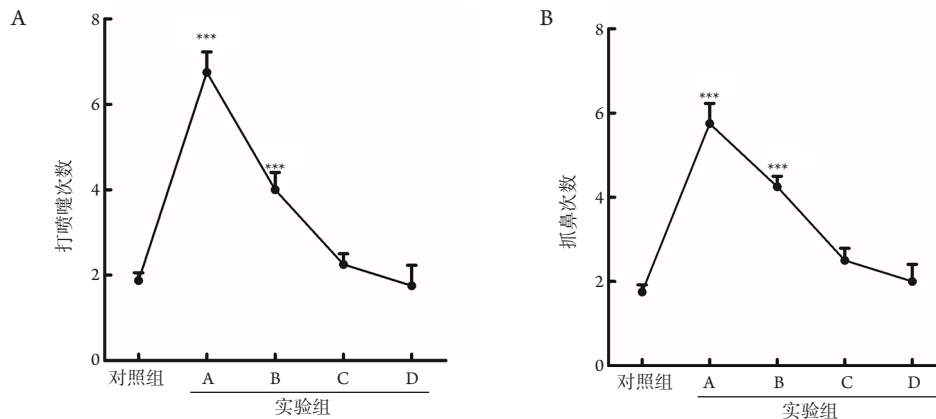


图2 小鼠模型症状学评价

Figure 2 Symptom evaluation in murine models

(A) 小鼠末次滴鼻后15 min内打喷嚏次数随致敏原刺激时间延长的变化曲线; (B) 小鼠末次滴鼻后15 min内抓鼻次数随致敏原刺激时间延长的变化曲线。32只小鼠均进行症状评价。与对照组比较, *** $P<0.001$ 。

(A) The change curve of the number of sneezes within 15 min after the last nasal drip in mice with the prolongation of allergen stimulation; (B) The change curve of the number of nasal scratches within 15 min after the last nasal drop in mice with the prolongation of allergen stimulation. Symptoms were assessed in 32 mice. Compared with the control group, *** $P<0.001$ 。

2.3 MMP9 mRNA 的表达随小鼠 AR 的发生、发展而变化

利用real-time PCR方法检测MMP家族中另一明星分子MMP9在所模拟的AR发生、发展各个阶段中鼻黏膜组织中mRNA的表达水平。结果显示: 实验组A组小鼠鼻黏膜组织中MMP9 mRNA相对表达水平高于对照组(1.69±0.34; $P<0.01$); 当刺激时间持续至14 d时(实验组B组), 小鼠鼻黏膜组织中MMP9 mRNA的相对表达水平明显下降(0.11±0.03; $P<0.001$); 当刺激时间达到21 d时(实验组C组), MMP9 mRNA的表达水平较前明显上升, 但仍低于对照组(0.28±0.06; $P<0.001$); 实验组B组和实验组C组比较, 差异有统计学意义($P<0.01$); 当刺激时间达到28 d时(实验组D组), MMP9 mRNA的相对表达水平仍明显低于对照组(0.24±0.06; $P<0.001$)。实验组D组与实验组C组MMP9 mRNA的表达差异无统计学意义($P=0.45$, 图4)。

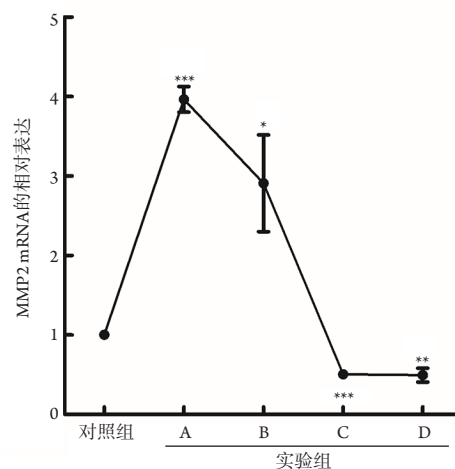


图3 MMP2 mRNA在不同时间节点小鼠模型中的相对表达水平

Figure 3 Relative expression levels of MMP2 mRNA in murine models at different time points

与对照组比较, * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。 Compared with the control group, * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。

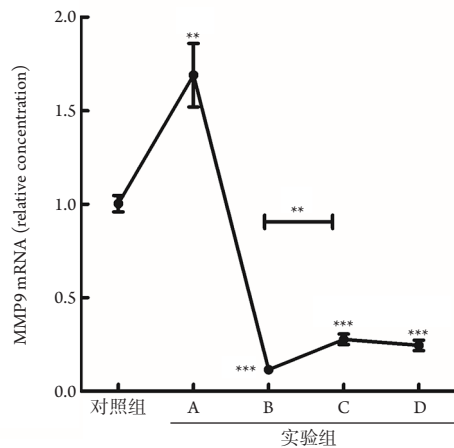


图4 MMP9 mRNA在不同时间点小鼠模型中的相对表达水平

Figure 4 Relative expression levels of MMP9 mRNA in murine models at different time points

与对照组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

Compared with the control group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

3 讨论

AR黏膜局部的变化是一个复杂的过程,是多种免疫细胞及多种物质共同作用的结果。这些免疫细胞的比例及功能、细胞因子水平的不断变化使AR小鼠鼻黏膜局部发生形态学及症状学的变化^[9-10]。所以,通过动物模型模拟AR发生、发展及恢复的动态过程,并检测这个过程中各种成分的动态变化过程对于揭示AR黏膜局部免疫学反应具有重要意义。

在疾病的发生阶段,即AR的急性发生期,MMP2和MMP9 mRNA的表达水平明显上升,而此时小鼠模型AR的相关症状是最强烈的,说明在AR的发生阶段,小鼠所表现出的强烈的过敏症状与MMP2和MMP9 mRNA表达水平的上升有关。笔者既往的研究发现:致敏原连续刺激达到7 d时,AR的症状最严重,鼻黏膜组织的形态紊乱,结构排列不规则,黏膜肥厚明显,嗜酸性粒细胞的数量也最多;而随着致敏原刺激时间的延长,小鼠AR的相关症状逐渐减轻,鼻黏膜的组织形态从紊乱和肥厚的形态逐渐恢复正常,嗜酸性粒细胞的浸润逐渐减少^[25]。本研究中观察到的症状学变化趋势与MMP2 mRNA的表达变化趋势相似。由此推测,随着AR病程的逐渐发展,MMP2 mRNA的表达逐渐下降,小鼠的症状逐渐减轻,局部黏膜组织中嗜酸性粒细胞的数量也逐渐减少。MMP9的总

体变化趋势与小鼠模型症状学及MMP2 mRNA的表达类似,也与笔者既往研究中观察到的局部鼻黏膜中嗜酸性粒细胞的变化趋势类似,说明MMP9 mRNA的表达也与AR的症状变化相关。但值得注意的是,当致敏原刺激持续21 d时,MMP9 mRNA的表达较连续刺激14 d时明显上升,推测是由于MMP9参与了鼻腔黏膜上皮组织的重构^[26],促进紊乱的黏膜结构重新排列。

对于MMP2和MMP9能够促进嗜酸性粒细胞数量增多、症状加重的作用,不同的研究者持有不同的见解。一些学者^[27]认为:MMP2和MMP9的表达增加在变应性疾病发生的急性期可以明显促进Th2细胞的分化和增殖,促进多种炎症细胞因子的释放,起到促炎症反应的作用;但有一些研究者^[26]认为:MMP2和MMP9的表达增加可以促进呼吸道上皮组织愈合,对于变应性疾病的发生、发展起到保护性作用。Takahashi等^[28]的研究认为:MMP2不仅在变应性疾病的晚期起促进异常组织重塑的作用,还能够在疾病早期通过促进巨噬细胞向M1表型极化,对变应性哮喘起到保护作用。Corry等^[29]的研究认为:MMP2和MMP9能够促进炎症细胞流向支气管肺泡,防止大量炎症细胞积聚在肺实质中。虽然引起了比较强烈的症状,但避免了免疫复合物的堆积,降低了窒息症状发生的可能。

本研究关注了AR发生、发展及恢复全过程中MMP2和MMP9的变化轨迹,不仅推测了在疾病的发生阶段MMP2和MMP9对鼻黏膜局部嗜酸性粒细胞的影响,也探讨了其在黏膜组织重构过程中的作用。Mori等^[30]的研究主要关注致敏物刺激30 min、6 h及12 h后黏膜发生速发相及迟发相变应性反应时对嗜酸性粒细胞、肥大细胞的迁移及功能的影响,发现MMP-2及MMP-9能够促进AR的发生,促进嗜酸性粒细胞以及肥大细胞向AR患者的鼻黏膜组织迁移。但本研究也具有明显的局限性:在完善小鼠鼻黏膜蛋白水平实验过程中,受小鼠鼻黏膜组织样本大小的局限,重复性受到很大影响,无法得到可信的统计学阳性结论,故在后续的研究中,需扩大单组样本量,多维度验证MMP2和MMP9在变应性小鼠鼻黏膜组织中的表达情况。

综上所述,本研究序贯建立了可模拟AR发生、发展及恢复过程的动物模型,检测了AR发生、发展各个时间节点处MMP2和MMP9 mRNA的表达,展现其变化轨迹;结合动物模型表现出的行为学特点及既往研究结果,推测MMP2与MMP9 mRNA在变应性鼻炎发生发展中的作用:在AR发

生阶段, 与AR的症状严重程度相关, 并可能促进局部黏膜中嗜酸性粒细胞数量的增加; 在AR发展进程中, 可能促进局部黏膜的组织重构, 修复鼻黏膜的正常组织结构。

参考文献

1. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Where do we stand today? [J]. *Allergy*, 2013, 68(1): 1-7.
2. Dunlop J, Matsui E, Sharma HP. Allergic rhinitis: Environmental determinants [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(2): 367-377.
3. Lee JH, Koh SH. Genetic role in allergic rhinitis [J]. *J Rhinol*, 2010, 17(1): 7-12.
4. Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-9 ameliorates symptoms of allergic rhinitis by reducing Th2, Th9, and Th17 responses and increasing the Treg response in a murine model [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14314-14324.
5. 肖才文, 李汉琳, 李慧, 等. 特异性脱敏治疗对变应性鼻炎血中 Th1/Th2 细胞比例调节的影响 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(20): 924-927.
XIAO Caiwen, LI Hanlin, LI Hui, et al. The effect of specific immunotherapy on the regulation of Th1/Th2 cell ratio of the patients with allergic rhinitis in serum [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2010, 24(20): 924-927.
6. Kamekura R, Kojima T, Takano K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(2): 218-228.
7. Ito T, Liu YJ, Arima K. Cellular and molecular mechanisms of TSLP function in human allergic disorders—TSLP programs the "Th2 code" in dendritic cells [J]. *Allergol Int*, 2012, 61(1): 35-43.
8. Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, et al. Basophils and allergic inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 789-801; quiz 788.
9. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation [J]. *Immunol Rev*, 2011, 242(1): 31-50.
10. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(1): 106-114.
11. Liu Y, Zeng M, Liu Z. Re: CEA-2015-0096-CR-AJW, Th17 polarization and upper airways: New insights: Clinical relevance of Th17 response in allergic rhinitis: More evidence [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(12): 1875.
12. Ciprandi G, Filaci G, Fenoglio D. Th17 cells and allergic rhinitis: Is there clinical relevance? [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 143(4): 604-605.
13. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q)SARs [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(6): 2223-2268.
14. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(6): 1375-1381.
15. Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: Multiple, multifarious, and multifaceted [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 69-98.
16. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(1): 1-31.
17. Chen W, Tabata Y, Gibson AM, et al. Matrix metalloproteinase 8 contributes to solubilization of IL-13 receptor alpha2 in vivo [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(3): 625-632.
18. Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz J, et al. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(5): 1065-1072.
19. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(5 Pt 1): 1532-1539.
20. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma [J]. *Chest*, 2008, 133(2): 420-426.
21. Wood LG, Baines KJ, Fu J, et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma [J]. *Chest*, 2012, 142(1): 86-93.
22. Wenzel SE, Balzar S, Cundall M, et al. Subepithelial basement membrane immunoreactivity for matrix metalloproteinase 9: Association with asthma severity, neutrophilic inflammation, and wound repair [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(6): 1345-1352.
23. Dahlen B, Shute J, Howarth P. Immunohistochemical localisation of the matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-9 within the airways in asthma [J]. *Thorax*, 1999, 54(7): 590-596.
24. Burgstaller G, Oehrle B, Gerckens M, et al. The instructive extracellular matrix of the lung: Basic composition and alterations in chronic lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1): 1601805.
25. Wang M, Gu Z, Yang J, et al. Changes among TGF- β 1+ Breg cells and helper T cell subsets in a murine model of allergic rhinitis with prolonged OVA challenge [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 347-357.
26. Druilhe A, Zahm JM, Benayoun L, et al. Epithelium expression and function of retinoid receptors in asthma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 38(3): 276-282.
27. Hendrix AY, Kheradmand F. The role of matrix metalloproteinases in development, repair, and destruction of the lungs [J]. *Prog Mol Biol*

- Transl Sci, 2017, 148: 1-29.
28. Takahashi Y, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. Protective role of matrix metalloproteinase-2 in allergic bronchial asthma[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1795.
29. Corry DB, Rishi K, Kanellis J, et al. Decreased allergic lung inflammatory cell egression and increased susceptibility to asphyxiation in MMP2-deficiency[J]. Nat Immunol, 2002, 3(4): 347-353.
30. Mori S, Pawankar R, Ozu C, et al. Expression and roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 in allergic nasal mucosa[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2012, 4(4): 231-239.

本文引用: 王萌, 顾兆伟, 曹志伟. 小鼠变应性鼻炎发生、发展过程中MMP2和MMP9 mRNA的表达[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(9): 1982-1988. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.002

Cite this article as: WANG Meng, GU Zhaowei, CAO Zhiwei. mRNA expressions of MMP2 and MMP9 during the occurrence and development of allergic rhinitis in mice[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(9): 1982-1988. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.002