doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2501095

论著·实验研究

# 干扰素λ1通过调控p38 MAPK信号通路改善呼吸道合胞病毒引起的糖皮质激素抵抗的研究

彭力[1] 刘瑶[1] 李芳彩[2] 丁小芳[1] 林小娟[1] 杨图宏[1] 钟礼立[1]

（1.湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院儿童医学中心/儿童呼吸病学湖南省重点实验室，湖南长沙 410005；2.湖南省疾病预防控制中心，湖南长沙 410005）

［摘要］**目的** 探讨干扰素λ1（interferon-λ1, IFN-λ1）对呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）刺激下的人支气管上皮细胞（human bronchial epithelial cell, HBEC）糖皮质激素（glucocorticoid, GC）抵抗的影响。**方法** 将HBEC分为对照组、地塞米松（dexamethasone, Dex）组、IFN-λ1组、RSV组、RSV+IFN-λ1组。采用CCK-8法测定不同浓度IFN-λ1对HBEC细胞活力的影响及各组HBEC对地塞米松的敏感性，实时荧光定量PCR法测定p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK）、糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor, GR）、MAPK磷酸酶-1（MAPK phosphatase-1, MKP-1）mRNA表达，Western blot法测定细胞核、细胞质GR蛋白表达，并计算细胞核GR蛋白量/细胞质GR蛋白量比值。**结果** 24 h、72 h时，随IFN-λ1浓度增加，HBEC细胞增殖活性增加，且呈浓度和时间依赖性（$P<0.05$）；与RSV组比较，RSV+IFN-λ1组地塞米松的半数最大抑制浓度、p38 MAPK mRNA表达水平降低（$P<0.05$），GR、MKP-1 mRNA表达水平、细胞核与细胞质GR水平及细胞核GR/细胞质GR比值升高（$P<0.05$）。**结论** IFN-λ1可通过上调MKP-1抑制p38 MAPK通路，促进GR的核转移，从而改善HBEC细胞GC抵抗。［中国当代儿科杂志，2025，27（8）：1011-1016］

［关键词］糖皮质激素抵抗；干扰素λ1；呼吸道合胞病毒；p38 MAPK；人支气管上皮细胞

## Interferon-λ1 improves glucocorticoid resistance caused by respiratory syncytial virus by regulating the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway

*PENG Li, LIU Yao, LI Fang-Cai, DING Xiao-Fang, LIN Xiao-Juan, YANG Tu-Hong, ZHONG Li-Li. Children's Medical Center, Hunan Provincial People's Hospital/First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Key Laboratory of Pediatric Respiratory Diseases, Changsha 410005, China (Zhong L-L, Email: zhonglili1@hunnu.edu.cn)*

**Abstract: Objective** To investigate the effect of interferon-λ1 (IFN-λ1) on glucocorticoid (GC) resistance in human bronchial epithelial cells (HBECs) stimulated by respiratory syncytial virus (RSV). **Methods** HBECs were divided into five groups: control, dexamethasone, IFN-λ1, RSV, and RSV+IFN-λ1. CCK-8 assay was used to measure the effect of different concentrations of IFN-λ1 on the viability of HBECs, and the sensitivity of HBECs to dexamethasone was measured in each group. Quantitative real-time PCR was used to measure the mRNA expression levels of p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), glucocorticoid receptor (GR), and MAPK phosphatase-1 (MKP-1). Western blot was used to measure the protein expression level of GR in cell nucleus and cytoplasm, and the nuclear/cytoplasmic ratio of GR was calculated. **Results** At 24 and 72 hours, the proliferation activity of HBECs increased with the increase in IFN-λ1 concentration in a dose- and time-dependent manner ($P<0.05$). Compared with the RSV group, the RSV+IFN-λ1 group had significant reductions in the half-maximal inhibitory concentration of dexamethasone and the mRNA expression level of p38 MAPK ($P<0.05$), as well as significant increases in the mRNA expression levels of GR and MKP-1, the level of GR in cell nucleus and cytoplasm, and the nuclear/cytoplasmic GR ratio ($P<0.05$). **Conclusions** IFN-λ1 can inhibit the p38 MAPK pathway by upregulating MKP-1, promote the nuclear

［收稿日期］2025-01-23；［接受日期］2025-06-27
［基金项目］湖南省人民医院仁术基金项目（RS2022B03）；湖南省卫生健康委国家临床重点专科重大科研专项项目（Z2023054）。
［作者简介］彭力，女，博士，副主任医师。
［通信作者］钟礼立，女，主任医师。Email：zhonglili1@hunnu.edu.cn。

translocation of GR, and thus ameliorate GC resistance in HBECs.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(8): 1011-1016]

**Key words:** Interferon-λ1; Respiratory syncytial virus; Glucocorticoid resistance; p38 mitogen-activated protein kinase; Human bronchial epithelial cell

糖皮质激素（glucocorticoid, GC）有其强大的抗炎效果，广泛应用于各种慢性炎症治疗，如哮喘、肺间质疾病等[1-2]。研究显示，GC对呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）感染诱发的炎症治疗存在不敏感现象，其机制尚不完全清楚[3]。目前，关于GC抵抗的相关机制主要包括糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor, GR）表达低下、GR核转移障碍，以及p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK）通路等相关信号通路异常等，其中p38 MAPK通路异常激活被认为是导致哮喘等疾病GC抵抗的重要原因，而抑制p38 MAPK的表达可改善GC抵抗。

干扰素λ1（interferon-λ1, IFN-λ1）又称人白细胞介素-29，属于Ⅲ型干扰素（interferon, IFN）[4]。近来报道IFN-λ1对流感病毒、严重急性呼吸综合征冠状病毒-2、RSV等RNA病毒具有广泛的抗病毒作用[5]，且有研究报道，IFN-λ1与p38 MAPK通路密切相关[6]。IFN-λ1是否能够抑制p38 MAPK通路来缓解RSV引起的激素抵抗，目前尚无相关报道。本研究旨在采用RSV诱导人支气管上皮细胞（human bronchial epithelial cell, HBEC），建立GC抵抗模型，探讨IFN-λ1改善GC抵抗的可能机制，以期为临床治疗RSV导致的GC抵抗提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞与病毒及主要试剂

RSVA2标准株病毒由重庆医科大学附属儿童医院呼吸病研究室的刘恩梅教授惠赠；人支气管上皮细胞（human bronchial epithelial cell, HBEC）、胎牛血清、RPMI 1640培养基、RIPA裂解液、SP试剂盒和DAB显色试剂盒、实时荧光定量PCR检测试剂盒、ECL Plus超敏发光液、GR抗体购自长沙艾碧维生物科技有限公司；CCK-8试剂盒购自日本Dojindo公司；BCA试剂盒、Prime Seript RT逆转录试剂盒、SYBR Green Master Mix试剂购自北京康为世纪生物科技有限公司；TRIzol试剂盒购自美国Thermo Fisher公司；IFN-λ1购自英国Abcam公司。

### 1.2 CCK-8法检测细胞增殖

将HBEC按$1.0\times10^4$个细胞/孔接种于96孔板中，在培养箱（条件37℃、5% $CO_2$）中培养24 h后弃去旧培养基。加入100 μL含有不同浓度IFN-λ1（0、2.5、5、10、20、40 μg/mL）的培养基，各组均设置3个复孔，继续培养24 h、72 h。每孔加入10 μL CCK-8溶液，孵育4 h，酶标仪检测450 nm波长处吸光度。细胞增殖活性=（处理组吸光度–空白组吸光度）/（对照组吸光度–空白组吸光度）。实验独立重复3次。

### 1.3 细胞培养与分组及地塞米松的半数抑制浓度测定

在含胎牛血清RPMI 1640培养基，37℃、5% $CO_2$培养箱中培养HBEC，每2 d换液1次，予以0.25%胰酶消化并传代培养。将生长状态良好的细胞分为5组：对照组（常规条件下培养，不做任何处理）、Dex组（常规条件下培养，予10 μmol/L Dex刺激24 h）、IFN-λ1组（使用20 μg/mL IFN-λ1处理并予10 μmol/L Dex刺激24 h）、RSV组（在感染0.000 1 pfu/mL的RSV病毒2 h后清洗病毒溶液，磷酸盐缓冲液清洗3次，予10 μmol/L Dex刺激24 h后继续培养）、RSV+IFN-λ1组（RSV感染后，使用20 μg/mL IFN-λ1处理并予10 μmol/L Dex刺激24 h）。

采用CCK-8法检测各组细胞对地塞米松的半数最大抑制浓度（dexamethasone half maximal inhibitory concentration, $IC_{50}$-DEX）。实验独立重复3次。

### 1.4 实时荧光定量PCR检测

取对数生长期HBEC，磷酸盐缓冲液清洗细胞，予TRIzol试剂分离并提取各组细胞总RNA，检测其纯度和浓度。采用Prime Script RT逆转录试剂盒进行逆转录合成cDNA，根据SYBR Green Master Mix试剂盒说明书以cDNA为模板进行PCR扩增，PCR反应体系（20 μL）：2 μL cDNA，2 μL上、下游引物混合液（10 μmol/L），10 μL SYBR Premix EX Taq（2倍浓度）试剂，RNase-free $ddH_2O$补足至20 μL。反应条件：95℃预变性10 min，95℃变性15 s，60℃退火/延伸30 s，共40个循环，最后60℃延伸1 min终止反应。以GAPDH为内参，

采用$2^{-\Delta\Delta C_t}$法计算 mRNA 的相对表达量。实验独立重复3次。引物由生工生物工程（上海）股份有限公司合成（表1）。

表1　PCR引物设计

| 检测基因 | 引物序列 (5'→3') | 长度 (bp) |
|---|---|---|
| *p38 MAPK* | ATCCCCATCACAAGAAGACCTG | 187 |
| | AGCCTGTTCTACTTCAATCCTCT | |
| *GR* | TGCCGCTATCGAAAATGTCTT | 169 |
| | GGGTAGGGGTGAGTTGTGGT | |
| *MKP-1* | CAGTCCATCATTCATGCGAAA | 88 |
| | CGTCCAACAGACCAATCACA | |
| *GAPDH* | ACAGCCTCAAGATCATCAGC | 104 |
| | GGTCATGAGTCCTTCCACGAT | |

### 1.5　Western blot检测

取对数生长期HBEC，加入蛋白裂解液在冰上裂解细胞，采用BCA试剂盒检测并定量提取的细胞总蛋白。蛋白经变性处理后，进行凝胶电泳上样，再转移至聚偏二氟乙烯膜，用脱脂牛奶封闭，分别加入一抗GR（1∶2 000）、PCNA（1∶1 000）或β-actin（1∶1 000），4℃孵育过夜，再加入二抗（1∶5 000），室温孵育2 h。经化学发光试剂显影曝光后，采用Image J软件分析蛋白条带灰度值。细胞核GR蛋白以PCNA蛋白为内参，细胞质GR蛋白以β-actin蛋白为内参，结果以目的蛋白与内参蛋白条带灰度值比值表示。实验独立重复3次。

### 1.6　统计学分析

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组比较采用两样本$t$检验；多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-$t$检验。$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2　结果

### 2.1　不同浓度IFN-λ1对HBEC细胞增殖活性的影响

24 h、72 h时，不同浓度IFN-λ1可显著增加HBEC细胞增殖活性，且呈浓度和时间依赖性（$P$<0.05）（表2）。后续实验采用20 μg/mL的IFN-λ1处理细胞24 h。

表2　不同浓度IFN-λ1对HBEC细胞增殖活性的影响

（$\bar{x} \pm s$，$n$=3）

| 组别 | 24 h | 72 h | $t$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 0 μg/mL组 | 1.292 ± 0.012 | 1.754 ± 0.024 | 2.723 | 0.091 |
| 2.5 μg/mL组 | 1.327 ± 0.011[a] | 1.955 ± 0.019[a] | 20.452 | <0.001 |
| 5 μg/mL组 | 1.409 ± 0.013[a,b] | 2.077 ± 0.012[a,b] | 36.745 | <0.001 |
| 10 μg/mL组 | 1.453 ± 0.021[a,b] | 2.142 ± 0.022[a,b] | 26.660 | <0.001 |
| 20 μg/mL组 | 1.535 ± 0.008[a,b,c] | 2.452 ± 0.013[a,b,c] | 42.012 | <0.001 |
| 40 μg/mL组 | 1.559 ± 0.011[a,b,c,d] | 2.384 ± 0.021[a,b,c,d] | 40.768 | <0.001 |
| $F$值 | 179.162 | 280.161 | | |
| $P$值 | <0.001 | <0.001 | | |

注：a示与0 μg/mL组比较，$P$<0.05；b示与2.5 μg/mL组比较，$P$<0.05；c示与5 μg/mL组比较，$P$<0.05；d示与10 μg/mL组比较，$P$<0.05。

### 2.2　IFN-λ1对HBEC Dex敏感性的影响

与对照组［（10.2 ± 0.6）μmol/L］比较，RSV组［（18.3 ± 1.1）μmol/L］$IC_{50}$-DEX值增加（$P$<0.05）；与RSV组［（18.3 ± 1.1）μmol/L］比较，IFN-λ1组［（12.7 ± 1.0）μmol/L］、IFN-λ1+RSV组［（16.1 ± 1.0）μmol/L］$IC_{50}$-DEX值降低（$P$<0.05）。提示RSV诱导HBEC产生了GC抵抗，而IFN-λ1可以改善RSV感染HBEC细胞对GC的敏感性。

### 2.3　各组HBEC p38 MAPK、GR、MAPK磷酸酶-1 mRNA表达水平比较

与对照组比较，Dex组、RSV组、IFN-λ1组、RSV+IFN-λ1组p38 MAPK、GR、MAPK磷酸酶-1（MAPK phosphatase-1, MKP-1）mRNA表达水平升高（$P$<0.05）；与Dex组比较，RSV组p38 MAPK mRNA表达水平上升，GR、MKP-1 mRNA表达水平下降（$P$<0.05）；与RSV组比较，RSV+IFN-λ1组p38 MAPK mRNA表达水平下降，GR、MKP-1 mRNA表达水平上升（$P$<0.05）。见表3。

表3　各组细胞p38 MAPK、GR、MKP-1 mRNA表达水平比较　（$\bar{x} \pm s$，$n$=3）

| 组别 | p38 MAPK | GR | MKP-1 |
|---|---|---|---|
| 对照组 | 1.11 ± 0.13 | 1.40 ± 0.28 | 1.06 ± 0.14 |
| Dex组 | 1.91 ± 0.14[a] | 1.86 ± 0.49[a] | 2.60 ± 0.29[a] |
| RSV组 | 6.22 ± 0.51[a,b] | 1.65 ± 0.24[a,b] | 1.32 ± 0.34[a,b] |
| IFN-λ1组 | 2.17 ± 0.23[a,b,c] | 3.34 ± 0.34[a,b,c] | 3.35 ± 0.60[a,b,c] |
| RSV+IFN-λ1组 | 3.06 ± 0.22[a,b,c] | 2.70 ± 0.29[a,b,c] | 1.91 ± 0.35[a,b,c] |
| $F$值 | 8.854 | 8.042 | 4.380 |
| $P$值 | 0.003 | 0.004 | 0.027 |

注：［Dex］地塞米松；［RSV］呼吸道合胞病毒；［IFN-λ1］干扰素λ1；［GR］糖皮质激素受体；［p38 MAPK］p38丝裂原活化蛋白激酶；［MKP-1］丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1。a示与对照组比较，$P$<0.05；b示与Dex组比较，$P$<0.05；c示与RSV组比较，$P$<0.05。

### 2.4 各组 HBEC 细胞核和细胞质 GR 蛋白表达水平比较

与对照组比较，Dex 组、RSV 组、IFN-λ1 组、RSV+IFN-λ1 组细胞核和细胞质 GR 蛋白表达及细胞核 GR/细胞质 GR 比值升高（$P$<0.05）；与 Dex 组比较，RSV 组细胞核、细胞质 GR 蛋白表达及细胞核 GR/细胞质 GR 比值下降（$P$<0.05）；与 RSV 组比较，RSV+IFN-λ1 组细胞核、细胞质 GR 蛋白表达及细胞核 GR/细胞质 GR 比值上升（$P$<0.05）。见表 4、图 1。

表 4 各组细胞核与细胞质 GR 蛋白表达水平及 GR 核质比的比较 （$\bar{x} \pm s$，$n$=3）

| 组别 | GR 蛋白表达量 | | 细胞核 GR/细胞质 GR |
|---|---|---|---|
| | 细胞核 | 细胞质 | |
| 对照组 | 0.031 ± 0.011 | 0.132 ± 0.012 | 0.044 ± 0.013 |
| Dex 组 | 0.261 ± 0.013[a] | 0.393 ± 0.014[a] | 0.661 ± 0.031[a] |
| RSV 组 | 0.194 ± 0.062[a,b] | 0.292 ± 0.015[a,b] | 0.362 ± 0.043[a,b] |
| IFN-λ1 组 | 0.574 ± 0.009[a,b] | 0.692 ± 0.013[a,b,c] | 1.801 ± 0.462[a,b,c] |
| RSV+IFN-λ1 组 | 0.410 ± 0.011[a,b,c] | 0.532 ± 0.013[a,b,c] | 1.374 ± 0.051[a,b,c] |
| $F$值 | 137.098 | 149.02 | 54.271 |
| $P$值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：［Dex］地塞米松；［RSV］呼吸道合胞病毒；［IFN-λ1］干扰素 λ1；［GR］糖皮质激素受体。a 示与对照组比较，$P$<0.05；b 示与 Dex 组比较，$P$<0.05；c 示与 RSV 组比较，$P$<0.05。

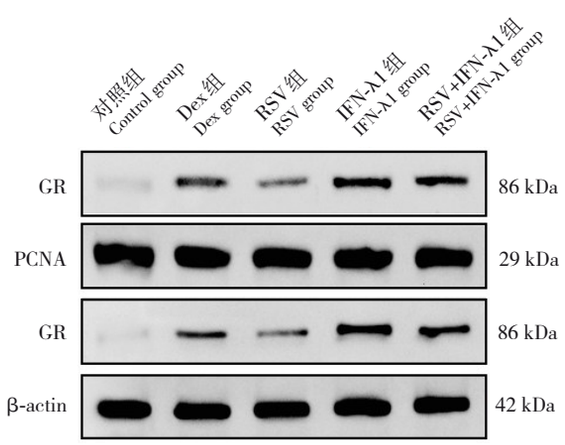



图 1 各组细胞核和细胞质 GR 蛋白表达条带图

## 3 讨论

RSV 是全球范围内引起 5 岁以下婴幼儿急性下呼吸道感染最常见和最重要的病毒病原体[7-8]。生命早期严重的 RSV 感染与后期反复喘息、肺功能异常密切相关[9]。研究显示，RSV 下呼吸道感染婴儿日后反复喘息及哮喘的发生率分别高达 68% 及 30%[10]，但存在 GC 对 RSV 感染诱发的炎症治疗不敏感的现象[3]。

近年研究表明，IFN-λ1 发挥了广泛的抗病毒作用[5]，具体机制包括：（1）上调组织相容性复合体Ⅰ类抗原的表达；（2）诱导产生抗病毒蛋白；（3）诱导 Toll 样受体 3 等病毒 RNA 受体表达等[11]。一项流感病毒研究发现，p38 MAPK 信号活化与 IFN-λ1 诱导密切相关，且 p38 MAPK 信号活化参与了 GC 抵抗。然而，IFN-λ1 能否改善 RSV 患儿的 GC 抵抗尚不清楚。因此，明确 IFN-λ1 对 GC 抵抗的积极作用，对于缓解 RSV 患儿症状及减轻国内医疗压力具有重要意义。

GC 可穿过细胞膜与 GR 结合，在细胞质中形成 GC/GR 复合物，该复合物进一步转移至细胞核，与核内的 GC 反应元件结合，进而调控下游抗炎基因（转录激活）及炎症基因（转录抑制）表达[12-13]。迄今为止，GC 抵抗的分子机制尚未阐明。RSV 不仅是哮喘等慢性肺病发作/急性加重的重要原因，其在 GC 抵抗中起重要作用[14-15]。动物实验显示，GC 可显著降低哮喘小鼠模型中卵清蛋白刺激诱导的气道炎症和高反应性；然而在卵清蛋白刺激的基础上叠加 RSV 感染后，该组小鼠 Th1 显著降低、Th2 炎症增加、气道高反应性加重，提示其对 GC 不敏感，RSV 感染可能是哮喘小鼠模型治疗期间 GC 耐药的原因[16]。本研究通过 RSV 刺激 HBEC 发现，RSV 可诱导 HBEC 产生 GC 抵抗，而 IFN-λ1 能降低 $IC_{50}$-DEX 值，改善 RSV 诱导的 HBEC 对 GC 的抵抗。

丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）级联反应参与机体内大量生物过程，是人体内最重要的胞内信号转导途径之一，p38 MAPK 信号通路是 MAPK 级联反应的关键

信号通路[17]。p38 MAPK 信号通路可调节细胞生长、应激及炎症反应等多种重要病理生理过程。p38 MAPK 通路过度激活与重症哮喘及慢性阻塞性肺疾病中的激素抵抗相关[18-19]。研究表明，通过抑制 p38 MAPK 的活化磷酸化及总表达量，可下调 p38 MAPK 信号通路活性，从而提高 GR 的表达水平及活性，改善受试豚鼠 GC 敏感性下降的现象[20]。此外，作为内源性 p38 MAPK 抑制剂，MKP-1 可抑制 p38 MAPK 的活化，GC 能通过上调 MKP-1 的表达水平抑制 p38 MAPK 信号通路。本研究发现，HBEC 与 RSV 共孵育后，p38 MAPK mRNA 表达水平上升，GR mRNA 表达水平下降，且 GR 蛋白核质比降低，提示 RSV 感染 HBEC 后，可能通过上调 p38 MAPK 通路，抑制 GR 转移入核，从而导致 GC 抵抗。而将 IFN-λ1 与 RSV 激活的 HBEC 共培养后，结果显示 MKP-1 水平上升，p38 MAPK 水平显著下降，GR 水平增加，且 GR 蛋白核质比上升，促进了 GR 入核。以上结果提示，IFN-λ1 可通过提高 MKP-1 水平抑制 p38 MAPK，从而改善 HBEC 对 GC 的抵抗。

综上所述，IFN-λ1 可能通过 p38 MAPK 途径逆转 RSV 诱导的 HBEC 细胞 GC 抵抗，其机制可能与提升 MKP-1 表达水平、抑制 p38 MAPK 信号通路、提高细胞内 GR 水平并促进其核转移有关。本实验的不足之处在于仅开展了细胞水平研究，后续可进行动物实验验证；此外，可进一步研究 GR 亚型（GRα/GRβ）在 GC 抵抗中的作用及机制，还可探讨其他病毒如流感病毒、新冠病毒等导致的 GC 抵抗现象。

作者贡献声明：彭力、钟礼立构建课题思路，设计实验方案；彭力、刘瑶、李芳彩、丁小芳、杨图宏开展实验研究；彭力、钟礼立、林小娟分析实验数据，撰写并修改手稿。

利益冲突声明：所有作者声明不存在利益冲突。

## ［参　考　文　献］

[1] Kim A, Lim G, Oh I, et al. Perinatal factors and the development of childhood asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 120(3): 292-299. PMID: 29508716. DOI: 10.1016/j.anai.2017.12.009.

[2] Chiu YH, Spierings J, de Jong PA, et al. Predictors for progressive fibrosis in patients with connective tissue disease associated interstitial lung diseases[J]. Respir Med, 2021, 187: 106579. PMID: 34438351. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106579.

[3] McAllister CS, Ansaldi D, Growcott EJ, et al. Dexamethasone inhibits respiratory syncytial virus-driven mucus production while increasing viral replication without altering antiviral interferon signaling[J]. Virology, 2020, 540: 195-206. PMID: 31929001. DOI: 10.1016/j.virol.2019.10.007.

[4] Lozhkov AA, Klotchenko SA, Ramsay ES, et al. The key roles of interferon lambda in human molecular defense against respiratory viral infections[J]. Pathogens, 2020, 9(12): 989. PMID: 33255985. PMCID: PMC7760417. DOI: 10.3390/pathogens9120989.

[5] Plotnikova M, Lozhkov A, Romanovskaya-Romanko E, et al. IFN-λ1 displays various levels of antiviral activity *in vitro* in a select panel of RNA viruses[J]. Viruses, 2021, 13(8): 1602. PMID: 34452467. PMCID: PMC8402797. DOI: 10.3390/v13081602.

[6] Hui KP, Lee SM, Cheung CY, et al. Induction of proinflammatory cytokines in primary human macrophages by influenza A virus (H5N1) is selectively regulated by IFN regulatory factor 3 and p38 MAPK[J]. J Immunol, 2009, 182(2): 1088-1098. PMID: 19124752. DOI: 10.4049/jimmunol.182.2.1088.

[7] Haddadin Z, Beveridge S, Fernandez K, et al. Respiratory syncytial virus disease severity in young children[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11): e4384-e4391. PMID: 33095882. PMCID: PMC8826377. DOI: 10.1093/cid/ciaa1612.

[8] Havdal LB, Bøås H, Bekkevold T, et al. The burden of respiratory syncytial virus in children under 5 years of age in Norway[J]. J Infect, 2022, 84(2): 205-215. PMID: 34906596. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.12.008.

[9] Shmueli E, Goldberg O, Mei-Zahav M, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children with chronic diseases[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(7): 2204-2211. PMID: 33913611. DOI: 10.1002/ppul.25435.

[10] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(5): 1501-1507. PMID: 10806145. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906076.

[11] Zhou JH, Wang YN, Chang QY, et al. Type III interferons in viral infection and antiviral immunity[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(1): 173-185. PMID: 30439714. DOI: 10.1159/000495172.

[12] Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1545. PMID: 31333672. PMCID: PMC6621919. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01545.

[13] Motavalli R, Majidi T, Pourlak T, et al. The clinical significance of the glucocorticoid receptors: genetics and epigenetics[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2021, 213: 105952. PMID: 34274458. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105952.

[14] Nordal EB, Granslo HN, Esaiassen E, et al. Bronchiolitis should

not be treated with glucocorticoids or antibiotics[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2022, 141(2): 1-4. PMID: 35107946. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0862.

[15] Xie J, Long X, Gao L, et al. Respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 blocks glucocorticoid receptor nuclear translocation by targeting IPO13 and may account for glucocorticoid insensitivity[J]. J Infect Dis, 2017, 217(1): 35-46. PMID: 28968829. DOI: 10.1093/infdis/jix445.

[16] Chi XY, Jiang SJ, Wang J, et al. Effect of glucocorticoid in mice of asthma induced by ovalbumin sensitisation and RSV infection [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2011, 29(2): 176-180. PMID: 21980833.

[17] Bonney EA. Mapping out p38 MAPK[J]. Am J Reprod Immunol, 2017, 77(5): 1111. PMID: 28194826. PMCID: PMC5527295. DOI: 10.1111/aji.12652.

[18] Whirledge S, DeFranco DB. Glucocorticoid signaling in health and disease: insights from tissue-specific GR knockout mice[J]. Endocrinology, 2018, 159(1): 46-64. PMID: 29029225. PMCID: PMC5761604. DOI: 10.1210/en.2017-00728.

[19] Sevilla LM, Jiménez-Panizo A, Alegre-Martí A, et al. Glucocorticoid resistance: interference between the glucocorticoid receptor and the MAPK signalling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 10049. PMID: 34576214. PMCID: PMC8465023. DOI: 10.3390/ijms221810049.

[20] 吕天宜, 李得民, 程思益, 等. 呼吸系统疾病中p38 MAPK信号通路对糖皮质激素受体的调控[J]. 医学综述, 2021, 27(4): 625-630. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.04.001.

（本文编辑：杨丹）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）